

SOBRE EL ORIGEN DE LA VIDA



Manuel Martínez Luque-Romero
Rafael Blasco Plá
Francisco Castillo Rodríguez

Ediciones DON FOLIO

Medina Azahara, 15
14005 Córdoba

Autor:

Manuel Martínez Luque-Romero
Rafael Blasco Plá
Francisco Castillo Rodríguez

Depósito Legal:

CO 508-2012

I.S.B.N. :

978-84-15105-65-7

Imprime:

Copisterías Don Folio S.L.
Medina Azahara, 15
14005 Córdoba

Reservados todos los derechos.

Queda rigurosamente prohibida, sin la autorización escrita de los autores, bajo las sanciones establecidas en las leyes, la reproducción parcial o total de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la reprografía y el tratamiento informático, y la distribución de ejemplares de ella mediante alquiler o préstamo públicos.

La portada (detalle de La Escuela de Atenas, de Rafael, Estancia de la Signatura, Vaticano) pretende resumir de manera gráfica los dos enfoques de la Biogénesis, el ascendente (representado por Platón) y el descendente (representado por Aristóteles). Ver Cuadro 2.3.

El fruto se genera cuando el calor y la
humedad alcanzan su mezcla precisa.

Las metamorfosis I, 430-433
Publio Ovidio Nasón (43 aC -17 dC)

DEDICATORIA

La dignidad y libertad, verdadera gloria
del mundo, escasean mucho en
tiempos de penuria o corrupción.

A Concha Luque y Manolo Martínez
In memoriam

AGRADECIMIENTOS

Desearíamos dar las gracias a una decena de personas e instituciones. A Maribel y Bárbara y por habernos ayudado de muchas formas. A los Profesores Drs. D. José María Teijón Rivera, D. Amando Garrido Pertierra y D. Juli Peretó Magraner por regalarnos su tiempo y ánimo. A nuestros colegas los Profs. y Drs. D. Francisco Javier Caballero Domínguez, D. Conrado Moreno Vivión, D^a María Dolores Roldán Ruiz, D^a María José Huertas Romera, D. Víctor Manuel Luque Almagro, D^a Lara Paloma Sáez Melero y D^a Isabel Manso Cobos por facilitarnos la brega diaria en el Laboratorio de Metabolismo Microbiano de la Facultad de Ciencias de la UCO. El esfuerzo de escribir este libro habría sido mucho más ingrato y oneroso sin el soporte de todos ellos. Esta obra es una ampliación y puesta al día del *Problema de la Biogénesis* (2007), publicada por la Universidad de Córdoba y sufragada por el Servicio de Publicaciones de ésta y el Proyecto CVI-BIO 117 del Plan Andaluz de Investigación.

Si los libros tuvieran una página de quejas y reprobaciones, también tendríamos que hacer constar unas cuantas. Y lo haríamos tanto en castellano como en inglés.

CONTENIDO

1. Introducción	
1.1. Naturaleza de la vida	1
1.2. Hacia la comprensión de la vida	11
1.3. Límites del conocimiento racional	19
2. Qué	
2.1. Planteamiento	20
2.2. Problemas	28
3. Dónde y Cuándo I. Universo	
3.1. Universo y vida conocida	33
3.2. Habitabilidad	39
3.3. Vida extraterrestre	45
4. Dónde y Cuándo II. Tierra	
4.1. Sistema Solar	50
4.2. Tierra	
4.2.1. Formación	54
4.2.2. Habitabilidad	61
4.3. Paleobiología	70
4.4. Interacción vida-Tierra	72
5. Cómo I. Principios	
5.1. Información	81
5.2. Espacio químico	86
5.3. Procesos químicos	94
5.4. Multiplicación molecular	105
5.5. Autoordenación	111
5.6. Evolución	122
5.7. Análisis filogénico	130
6. Cómo II. Modelos ascendentes	
6.1. Micromoléculas	136
6.2. Macromoléculas	148
6.3. Modelos complejos	
6.3.1. Información composicional	157
6.3.2. Información secuencial	170
7. Cómo III. Modelos filogénicos I. Mundos	
7.1. Antes de LUCA	185
7.2. LUCA	
7.2.1. Complejidad filogénica	187
7.2.2. Características	189
7.3. Mundo de las RNP	
7.3.1. Código genético	196
7.3.2. Traducción	203
7.4. Mundo del DNA	
7.4.1. Origen	209
7.4.2. Evolución	210
7.5. Mundo de los virus	212
8. Cómo IV. Modelos filogénicos II. Metabolismo	
8.1. Introducción	214
8.2. Origen	220

8.3. Evolución	224
9. Cómo V. Modelos sintéticos	
9.1. Introducción	237
9.2. Biología Sintética	244
9.3. Tipos de modelos	246
10. Porqué	260
11. Conclusiones	266
12. Bibliografía recomendada	272
13. Índices	289

1. INTRODUCCIÓN

La vida no puede describirse con una función potencial, o sea, una regla que maximice o minimice una magnitud fácilmente medible. Ello equivale a decir que el origen de la vida (biogénesis) no está sometido a control termodinámico. Una verdadera inconveniencia desde cualquier punto de vista.

El pequeño número de autores (principalmente biólogos, químicos y astrónomos) que se dedican al estudio del origen de la vida puede encuadrarse en muchas escuelas de pensamiento aunque todos se alinean en torno a dos posturas fundamentales (P.L. Luisi y K. Ruiz-Mirazo, 2010). Unos creen que la ignorancia sobre el tema es inmensa (“pesimistas”). Otros piensan, por el contrario, que dadas las condiciones (iniciales y de contorno) apropiadas, la vida surge de manera espontánea e inevitable (“optimistas”). Es verdad que hay grandes dificultades conceptuales y experimentales pero no es menos cierto que la primera postura adolece un poco de derrotismo y la segunda peca un poco de osadía.

Comprender (“rodear por todas partes”) el problema del origen de la vida es una preocupación prioritaria de la ciencia académica. Su exposición requiere emplear conocimientos de Química física, Biologías sistémica y evolutiva y Filosofía natural. Un pesado bagaje que este capítulo intenta aligerar.

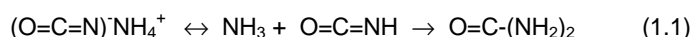
1.1. NATURALEZA DE LA VIDA

La naturaleza (“física o esencia”) de los sistemas vivos es verdaderamente una cuestión compleja donde las haya. Aristóteles (384-322 aC) creía que la vida es materia y *entelecheia* (un principio o fuerza estructuradora). Dos posturas enfrentadas caracterizan la Historia de la Biología: el vitalismo postula que el principio es metafísico y el fisicalismo (mecanicismo) afirma que es puramente físico.

Hipócrates (460-377 aC) pensaba que la esencia de la vida es *pneuma* (aliento o “sustancia aérea conteniendo el calor vital”) y los vitalistas (encabezados por G.E. Stahl, 1660-1734) hablaban de un principio exclusivo llamado *Lebenskraft* o “fuerza vital” (Cuadro 1.1). Por el contrario, algunos alquimistas renacentistas, así como los iatroquímicos (Paracelso, F. Sylvius) e iatromecánicos (R.Descartes, G.A. Borelli) sostenían que la vida es una manifestación de las leyes químicas y/o físicas.

Cuadro 1.1. Teoría de la fuerza vital (vitalismo).

La diferente reacción de los minerales y de las sustancias orgánicas ante el calor (las últimas experimentan normalmente una alteración irrevocable) ha sustentado la creencia de que los organismos poseen algún tipo de principio exclusivo (*vis vitalis*, *Lebenskraft*, fuerza vital) imposible de encontrar en el laboratorio y que no opera en los seres inanimados. El intento de J.J. Berzelius (1779-1848) de “reconciliar el razonamiento analítico y el misterio de la experiencia humana” (S. Gupta, 2000) resume la tensión entre materialismo e idealismo. F. Whöler (1800-1882) calentando isocianato amónico, un mineral, produjo urea, una sustancia orgánica genuina:



Este experimento derogó la teoría original (“Puedo hacer urea sin necesidad de un riñón o de un animal, sea perro u hombre”) y se considera la primera síntesis prebiótica en el sentido actual del término. Los vitalistas contraatacaron argumentando que no son los constituyentes de los organismos sino su funcionamiento lo que está más allá de las leyes físicas y químicas.

Se considera que la teoría de la fuerza vital fue refutada definitivamente en 1897 por E. Büchner al demostrar que la fermentación alcohólica puede efectuarse *in vitro* con un homogenado de levadura y azúcar y

que, por tanto, la realización de un proceso biológico no requiere la presencia de células vivas. El experimento de Büchner resolvió el debate Liebig-Pasteur (físico-química/principio vital) en favor del primero.

La caída del vitalismo y los éxitos de la Química no significaron el triunfo del fisicalismo pues continuaban existiendo “residuos” inexplicables sin apelar al principio de acción interior: “Cada ser encierra dentro de sí la razón de su existencia” (J. W. von Goethe, 1749-1832). No obstante, a comienzos del siglo XIX parecía estar clara la diferencia cualitativa entre cosas y seres (complejidad, organización, diversidad, intensionalidad) y el debate se centró en las causas. El argumento del diseño de W. Paley (*Teología Natural*, 1802), abogaba por una agencia sobrenatural (Dios) y la teoría de la recapitulación de los *Naturphilosophen* y de J.B. Lamarck (1744-1829), por la “tendencia innata” de los organismos a escalar la cima de la perfección (*Scala naturae*). La vida “irracional” podría ser un producto natural, pero ¿y la “racional”?

C.R. Darwin (1809-1882) y A.R. Wallace (1823-1913) se encontraron este panorama. Para explicar el fenómeno desesperadamente complejo de la vida propusieron en 1858 el principio de selección natural. Esta ley de mínima acción es un agente inconsciente (o “no inteligente”) de diseños que explota las formas y crea valores y propósitos (idoneidad *w*). Con la evolución (“cambio con continuidad”) por selección natural se comenzó a concebir la vida como un producto dinámico, contingente e inconcluso en vez de mecánico, trascendente y acabado.

El darwinismo se compatibilizó con la explosión de los nuevos conocimientos y tanto la síntesis evolutiva como sus disidencias (1940) condujeron a una postsíntesis (1980), calificada de incómoda, que se ha “expandido” (B.H. Weber y D.J. Depew, 1995; S.J. Gould, 2002; U. Kutschera y K.J. Niklas, 2004) y puede hablarse de cierto consenso integrador (Ver 5.6.1). Es probable que los argumentos “más apropiados” desde el punto de vista científico estén a medio camino entre los esgrimidos por J. Sampedro (2002) y J. Moreno (2008), por citar sólo a autores españoles.

El crecimiento de las ideas adelantadas por E. Schrödinger (*¿Qué es la vida?*, 1944) llevó a las aportaciones de la Termodinámica de Procesos Irreversibles y Biología Molecular que, al menos en parte, han contribuido a explicar los residuos del fisicalismo, interpretados ahora en términos de la Teoría de la Información, Teoría de Sistemas, Teoría de Juegos y Bioquímica y Biología Molecular. Se sigue diseccionando la fuerza que impulsa la vida. Tiene componentes químico físicos de índole termodinámica, informática y cinética y muchos biólogos (reduccionistas o no) actuales consideran que la máxima de J-B. van Helmont (1577-1644) *All life is chemistry* (*Ortus medicinae*, 1648) es fundamentalmente correcta. Otros biólogos y pensadores (aristotélicos) son reticentes en aceptar dicha fórmula en lo concerniente a la vida superior (ser humano). Pero se trata de una cuestión que no incumbe estrictamente al origen de la vida sino a su evolución tardía.

El diccionario define el término vida como “fuerza o actividad interna sustancial, mediante la que obra el ser que la posee. Estado de actividad de los seres orgánicos”. Según C. Sagan (cit. E. Regis, 2009) “muchas de las propiedades atribuidas a la vida están presentes en máquinas que nadie quiere reconocer como vivas y ausentes en organismos que todo el mundo diría que están vivos”. Según la definición científica estándar (G.F. Joyce *et al.*, 1994; A. Lazcano, 2007), “vida es un sistema químico autosostenido capaz de experimentar evolución darwiniana” pero C.E. Cleland y C.F. Chyba (2002) han recalcado que hasta que no se disponga de una

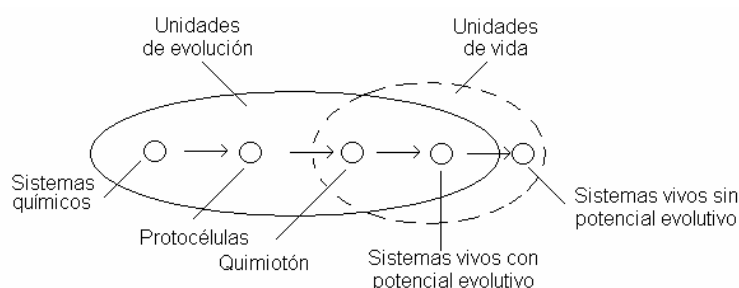
teoría general de la naturaleza de los sistemas vivos y de su emergencia a partir del medio abiótico no será posible una definición (Cuadro 1.2).

Cuadro 1.2. Definición y tipos de vida.

No hay consenso sobre la definición de vida. N. Lahav (1999) y R. Popa (2004) han recopilado ¡48 y 95 definiciones! Algunos autores creen que la vida es una categoría básica, otros afirman que los sistemas vivos comprenden categorías distintas y otros defienden que distinguir vida y sistemas vivos es una hipótesis *ad hoc* para favorecer algún tipo particular de definición. Los bioquímicos y biólogos moleculares definen la vida como si fuera una categoría. Así, según C. de Duve (2004), “la vida es lo común a todos los seres vivos”. Los biólogos con formación sistémica (ecólogos, biónicos) consideran la vida como un sistema jerárquico (Ver 1.1.II) con niveles individuales (organismos) que viven (homeostasia, metabolismo y, la mayoría de las veces, reproducción) y colectivos (poblaciones) que evolucionan cuando éstas se modifican al convivir con otras (comunidades establecidas en un biotopo). C. Bernard (1813-1878) reconoció que incluso a nivel individual hay varios “grados” de vida.

T. Gánti (2003) intenta tender, en *The principles of life*, un puente entre las aproximaciones descriptiva o analítica (biológica) y constructiva o sintética (química) empleando un lenguaje formal (ingeniería, teoría de sistemas) que considere criterios absolutos y potenciales (Fig. 1.1).

Figura 1.1. Unidades de vida y de evolución y grados de organización.



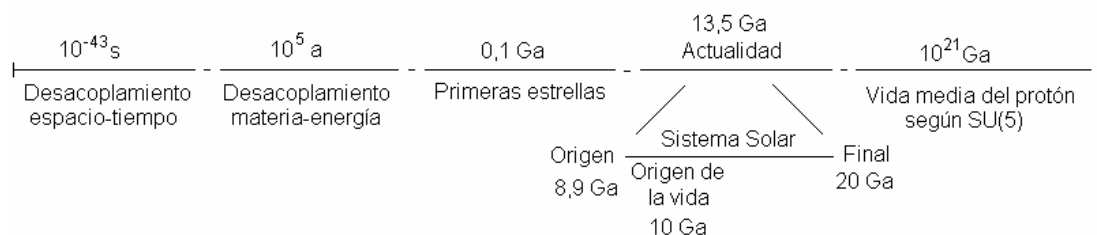
Para estar (absolutamente) viva, una entidad debe:

- a) ser más que la suma de sus partes (emergencia, no linealidad),
- b) metabolizar (transformar materia y energía exógenas en sustancia propia),
- c) ser dinámicamente estable en su organización pese al recambio,
- d) tener información excedente utilizable y
- e) disponer de control y regulación que aseguren el mantenimiento cíclico, el funcionamiento recurrente (homeostasia, autopoiesis) y los cambios direccionales (desarrollo, evolución).

Como criterios potenciales añade: crecimiento, multiplicación, cambio hereditario, evolución y mortalidad.

Otra cuestión concierne a los tipos de vida (P.L. Luisi, 1998). La vida de que estamos hablando se refiere a la vida terrestre. El término biogénesis es la aparición de la vida (terrestre) y, como recalcó A.I. Oparin (1961), la definición de la vida (elemental o mínima) está fuertemente entretejida con su origen en el universo (Figura 1.2).

Figura 1.2. Ubicación de la vida natural terrestre en la evolución cósmica observable. El origen es 0 s (*Big Bang*).



E. Szathmáry *et al.* (2005), basándose en la Teoría Celular, han indicado que el origen de la vida debe relacionarse con la emergencia de la vida unicelular más sencilla. Pero como ésta es “basalmente” muy compleja, obligatoriamente hay que aceptar una (o varias) fase(s) anteriore(s) de evolución química precelular [protocélula(s)] compatible(s) con los principios del quimiotón (Ver Cuadro 9.3).

El problema se complica “un poco” cuando se considera que no puede descartarse la idea de que la vida natural terrestre inteligente pueda crear vida artificial y mucho más si se considera la posibilidad de vida extraterrestre, tanto en el universo observable (“el nuestro”) como en otros posibles universos “paralelos” (multiverso).

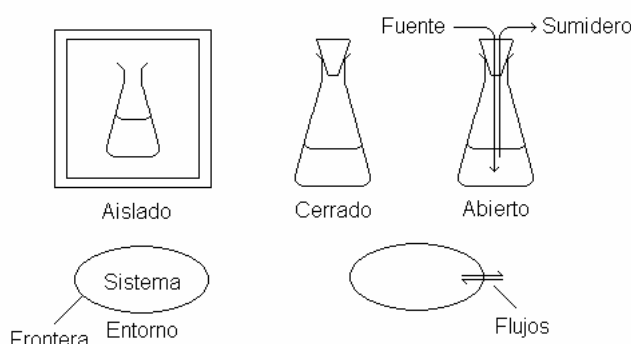
Parece razonable, por tanto, pensar que para definir la vida habrá que esperar a las futuras contribuciones que se hagan en Biología sintética (fabricación en un laboratorio bioquímico de sistemas vivos), en vida e inteligencia artificiales (digital y robótica) y a los resultados de posibles descubrimientos de sistemas vivos extraterrestres. En *Orig. Life Evol. Biosph.* 40, 119-190 (2010) se han publicado las Actas de la Conferencia de París (2008) *Defining Life* en las que se aborda el tema de definir la vida desde todos los ángulos posibles.

La vida tal como se conoce es un proceso (dinámico complejo) y un resultado (producto del lugar y del momento). Aunque ambos enfoques se basan en las interacciones (replicación y catálisis) entre ácidos nucleicos y proteínas, en ellos se amalgaman ligaduras ahistóricas (atemporales o necesarias) e históricas (circunstanciales o contingentes) que hay que separar para descubrir el núcleo duro. La lógica de la vida (conocida) se enraiza en la mecánica cuántica, la tabla periódica y las condiciones de contorno de la Tierra, todo lo cual no niega la existencia de sucesos aleatorios o accidentes congelados (H.J. Morowitz, 1999). Se sabe de manera aceptablemente precisa muchos aspectos de la vida natural molecular y unicelular procariota. La biogénesis está relacionada con este tipo de vida mínima o elemental. Se sabe menos de la vida unicelular eucariota y mucho menos de la vida pluricelular (especialmente de la “avanzada”) y de la ecosistémica.

I. VIDA Y SISTEMAS

Un sistema (describible por una función de estado) es una región del universo, delimitada del resto o entorno por una frontera real o ficticia (describible por una función de línea o camino). Está formado por una o más partes (elementos) con propiedades sumativas, idénticas dentro y fuera del sistema, y constitutivas (relaciones), exclusivas de él, que interaccionan localmente y sufren transformaciones. Si la frontera no permite los flujos de materia y energía se habla de sistemas aislados. Si la frontera sólo permite el flujo de energía, se llaman cerrados. En los abiertos hay flujos de materia y energía (Fig. 1.3).

Figura 1.3. Tipos de sistemas.



Los sistemas aislados son conservativos (la energía no se pierde) y evolucionan hacia estados de equilibrio en los que se maximiza un potencial termodinámico (entropía, S). Los sistemas no aislados son disipativos (la energía no se aprovecha en su totalidad). Los cerrados también tienden al equilibrio porque se minimiza un potencial termodinámico (energía libre de Gibbs, G). Los sistemas abiertos lineales evolucionan a estados estacionarios sencillos en los que se minimiza otro potencial

termodinámico (producción de entropía, $dS/dt = \sigma$). Los sistemas abiertos no lineales complejos que carecen de función potencial “olvidan las condiciones iniciales” y alcanzan estados estacionarios individuales (exclusivos) que sólo se pueden describir cinéticamente (I. Prigogine e I. Stengers, 1983). La vida es una red jerarquizada de sistemas disipativos complejos (Ver 1.1.II y III).

II. VIDA Y JERARQUÍAS

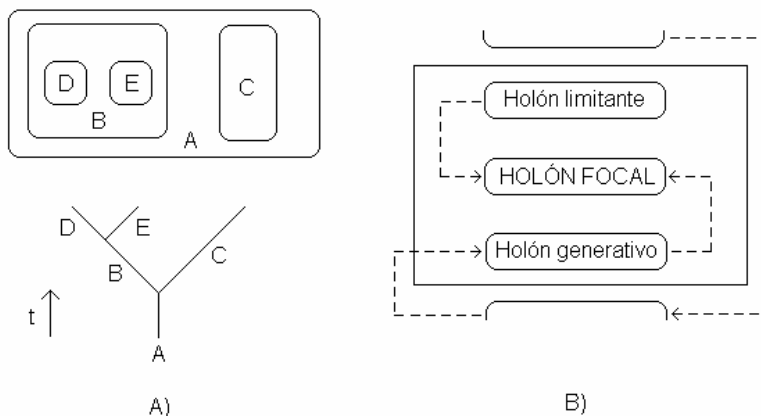
La vida que conocemos se manifiesta en diferentes niveles de organización jerarquizados reticularmente. Aunque a menudo se piensa que los organismos son el logro último de la evolución, la estructuración jerárquica sugiere que hay varias transiciones por encima y por debajo del nivel orgánico (Cuadro 1.3 A). La jerarquización de la vida se aclara más cuando se identifican los niveles por su grado de organización y por las invenciones evolutivas críticas que marcan transiciones significativas de complejidad. Se conocen mucho mejor los niveles inferiores que los superiores. Será apasionante saber hasta dónde puede llegar la entificación (adquisición de exclusividad). Algunos autores creen que el nivel más complejo de organización es el ecosistema a escala planetaria (hipótesis de Gaia; Ver 4.4.III), otros rechazan la idea al considerar que la selección natural requiere alternativas para operar.

Cuadro 1.3. Conceptos teórico-sistémicos fundamentales.

A) JERARQUÍAS

Una jerarquía es un sistema cuyos elementos están ligados por relaciones de subordinación (J.K. Feibleman, 1955). Hay dos clases de jerarquías biológicas según que las relaciones sean o no funcionales: organización y clasificación (C. D. Rollo, 1995; F. Capra, 1999). R.B. Goldschmidt (1940) advirtió que una organización se produce cuando en un sistema físico individual (de propiedades exclusivas) opera un proceso irreversible (Fig. 1.4 A) que origina evolucionabilidad (Cuadro 1.3 C).

Figura 1.3. Generación de una jerarquía (A) y tríada de una organización (B).



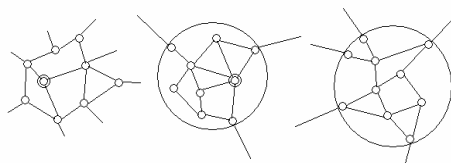
Los grados reconocibles de una organización se denominan holones (Fig. 1.4 B). Para comprender algún aspecto de un nivel concreto (holón focal) hay que considerar que en él no puede darse algo que no sea consecuencia de los inferiores. Las propiedades emergentes (Ver más adelante) del holón focal se deben a las interacciones de los componentes del holón generativo (el inmediatamente inferior al focal). Los niveles inferiores generan potencialidades y el nivel focal puede tener propiedades que reflejen todos esos potenciales o sólo un subconjunto, porque han ocurrido ligaduras históricas y de compartimentación. El nivel inmediatamente superior al focal se llama holón limitante porque escoge entre potencialidades. El contexto del nivel superior determina el resultado del funcionamiento del nivel inferior e incluso modifica la naturaleza de sus constituyentes (G.F. Ellis, 2005). El análisis

de los procesos del nivel focal requiere conocer los mecanismos que operan en él (causas próximas) y los que operan en los niveles adyacentes inferior y superior. Los holones más distantes tienen normalmente una relevancia progresivamente menor.

La estructura modular de una organización no sólo proporciona estabilidad y seguridad, sino que permite que la modificación de subcomponentes no arruine totalmente el sistema. La jerarquización debe entenderse más como la rotura de simetría que impone el tiempo que como una gradación formal de entidades controladas de manera unidireccional desde los niveles superiores a los inferiores. En los sistemas suficientemente complejos se da una causación reticular (ascendente y descendente).

Una cuestión muy debatida es si una organización puede construirse a sí misma. Si organizar es “disponer y preparar un conjunto ... para lograr un fin determinado” el término autoorganización no tiene sentido cuando se aplica a sistemas abióticos (inanimados o prebióticos) ya que remite a la actuación finalista de un agente externo (teleología). D.L. Abel y J.T. Trevors (2006) creen que lo inanimado no puede organizarse a sí mismo sino autoensamblarse y autoordenarse. ¿Puede un sistema prebiótico desarrollar una lógica o teleología interna que, sin contradecir las leyes naturales, permita emplear el término autoorganización? Los avances en inteligencia artificial y autopoiesis tendrán que aclarar esta cuestión.

Figura 1.5. Redes dentro de redes. La red del nodo de un holón no remeda a la de otro. Las redes no son fractales (autosimilares).



Los sistemas vivos son redes (analizables con la teoría de grafos) dentro de redes (Fig.1. 5). Para comprender cómo se compatibilizan los controles de las autonomías relativas locales con el control global de la jerarquía se necesita desarrollar una nueva teoría de redes (P. Schuster y P.F. Stadler, 2003). Los intentos de clasificar jerárquicamente los sistemas biológicos ha producido diversos esquemas ascendentes y descendentes que tienen al organismo o a la especie como unidad común (Tabla 1.1). Es discutible el número de holones y S.J. Gould (2004) se refiere a la “vía séxtuple”: gen, célula, organismo, deme, especie y clado.

Tabla 1.1. Clasificaciones jerárquicas de los sistemas biológicos.

ESQUEMA	HOLONES
Estructural	Moléculas, Orgánulos, Células, Tejidos, Órganos, Organismos
Taxonómico	Dominios, Reinos, Tipos, Clases, Órdenes, Familias, Géneros, Especies
Ecológico	Biosferas, Biomas, Comunidades, Poblaciones, Organismos
Genealógico	Genes, Organismos, Demes, Especies, Clados superiores

B) EMERGENCIA

Es un concepto fronterizo entre la ciencia y la filosofía susceptible de analizarse desde el punto de vista ontológico (realidad de los seres con independencia de su manifestación) y epistemológico (conocimiento de los seres a partir de los patrones observables). Emergencia es la capacidad de los sistemas jerarquizados (complejos, Ver 1.1.III) de exhibir propiedades ausentes en sus constituyentes: el todo es más que la suma de las partes (no linealidad). La emergencia débil implica causación ascendente (las partes determinan el todo, reduccionismo) y está relacionada con la incompresibilidad algorítmica (Ver Cuadro 5.1). La emergencia fuerte implica causación descendente (el todo posee poderes causales ausentes en las partes y desafía al “diablillo de Laplace” (Los estados de un sistema determinista cerrado están completamente fijados por la especificación de las condiciones iniciales) y al teorema de Liouville (El volumen de fases se conserva).

P.C.W. Davies (2004) se ha preguntado “¿Cuál debe ser el nivel de complejidad de un sistema para que no entren en conflicto la causación de los componentes sobre el todo y del todo sobre los componentes? Este autor cree que la Cosmología ofrece un arbitraje. Aplicando a la entropía del horizonte de de Sitter (frontera del universo considerando la energía oscura) la ecuación de Shannon-Weaver (Ver 5.1), se llega a la conclusión de que en el universo hay 10^{122} bit (principio holográfico) y, por tanto, sus estados son finitos, de modo que considerado un tiempo inimaginablemente grande, se visitarán una y otra vez (ergodicidad). ¿Implica la emergencia fuerte otra incompresibilidad?

Al discutir sobre la emergencia es importante distinguir entre deducibilidad y predecibilidad (P.L. Luisi, 2006). ¿Hubiera sido posible predecir, antes de que evolucionaran las aves, que un quiridio primitivo se transformaría en ala? Una vez dada ésta, es fácil deducir la serie de transformaciones que condujeron a ella.

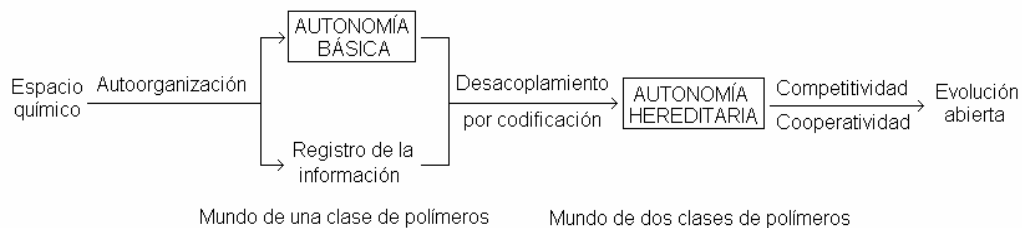
C) EVOLUCIONABILIDAD

Es la capacidad que tiene la evolución de generar variaciones fenotípicas seleccionables (nuevas adaptaciones) sin que se destruya lo ya conseguido (autoordenación, autopoiesis). Un sistema evolucionable debe satisfacer simultáneamente dos requisitos en conflicto: estabilidad y adaptabilidad. Esto sólo puede conseguirse poseyendo muchos componentes redundantes con múltiples interacciones débiles (M. Conrad, 1990). Hay que comprender la emergencia del primer sistema evolucionable (una cuestión relacionada con la biogénesis) y su variación en el tiempo (una cuestión relacionada con la filogenia). Ambos problemas son de tipo informático (memoria y aprendizaje). Teóricamente hay, al menos, dos ligaduras:

- Las adaptaciones no se pueden destruir (por mutación) a mayor velocidad de la que se construyen (por selección). La velocidad de mutación μ debe ser del orden de 10^{-2} - 10^{-3} por generación ("umbral del error").
- Los caracteres fenotípicos (las propiedades que hacen posible la vida) tienen que cambiar sin que se interfieran mutuamente, es decir, deben poseer un potencial evolutivo "cuasi independiente". Esta modularidad se consigue eliminando la pleiotropía (que un fenotipo sólo sea producido por un genotipo). Se desconoce el grado de "aislamiento" que debe poseer un carácter fenotípico para poderse considerar "módulo" ni tampoco el grado de complejidad molecular (T. Hansen, 2003; M. Bedau y N. Packard, 2003; A. Moreno, 2010). Los avances en evolución molecular están contribuyendo a clarificar este problema (Ver 5.4).

Según K. Ruiz-Mirazo *et al.* (2004), la vida es una red compleja de agentes autónomos (Cuadro 1.4) instruida por información registrada que se genera por vías sincrónica (ecológica, atemporal) y diacrónica (evolutiva, temporal). Esta definición universal considera que un sistema vivo sólo puede coexistir con otros (niveles individual y colectivo) y que existe una asimetría básica entre ellos. Aunque las redes individual y colectiva son organizaciones autosostenidas, sólo la individual es autónoma y tiene una capacidad evolutiva abierta (Fig. 1.6).

Figura 1.6. Integración origen-naturaleza de la vida.



Cuadro 1.4. Autonomía.

"Pese a haber transcurrido más de treinta años desde que se publicaron las primeras ideas sobre la autopoiesis, el quimiotón y los sistemas (M, R), la autonomía sigue resistiéndose a los tratamientos teórico y experimental actuales" (X. Barandiarán y K. Ruiz-Mirazo, 2008). Estos autores también han indicado que el holismo aristotélico forma-función y la autoafirmación/autonomía de Spinoza, Kant y los *Naturfilosophen* son la razón de ser de los organismos. La autonomía puede definirse como autodeterminación o capacidad de actuar con un grado significativo de independencia. Dista mucho de ser un concepto claro ya que tiene algo de paradójico dadas las dificultades de distinguir el sistema del ambiente y, por tanto, de elegir los observables adecuados. Un sistema autónomo "crea sus propias normas, ligaduras y regulación de manera recurrente jugando con las leyes de la Física y la Química y la inercia termodinámica". Según M.A. Boden (2008), un sistema autónomo queda definido por tres aspectos:

- Respuesta indirecta (por estar mediada internamente) a los cambios ambientales.
- Autogeneración del comportamiento debida a mecanismos propios.
- Automodificación selectiva de los mecanismos por ser sensible a contextos específicos.

La autonomía está relacionada con las nociones de red, cierre, emergencia, autoordenación y libertad. Algunas de ellas están definidas con precisión pero otras son "bochornosas o resbaladizas". La autonomía forma parte de la jerga de los estudiosos de los sistemas dinámicos y complejos, de la inteligencia artificial y robótica y de las ciencias del conocimiento. La forma mínima de autonomía o autopoiesis es de gran importancia en los estudios de biogénesis (Ver 9.1.III).

La "trama" de la vida descansa en el trípode organización-estructura-proceso (F. Capra, 1999) o estado-estructura-proceso (Y.N. Zhuralev y V.A. Avetisov, 2006).

Como han enfatizado L. Kovác *et al.* (2003), la persistencia de un sistema vivo implica realizar continuamente trabajo “ontológico” (para mantener la homeostasia) y “epistemológico” (para registrar el ambiente) operando a través de ciclos. Los sistemas vivos son inherentemente cognitivos (inteligentes) y teleomáticos (con direccionalidad o finalidad). Un sistema vivo necesita información para funcionar. El origen de la vida equivale al origen de la información biológica (B-O. Küppers, 1990).

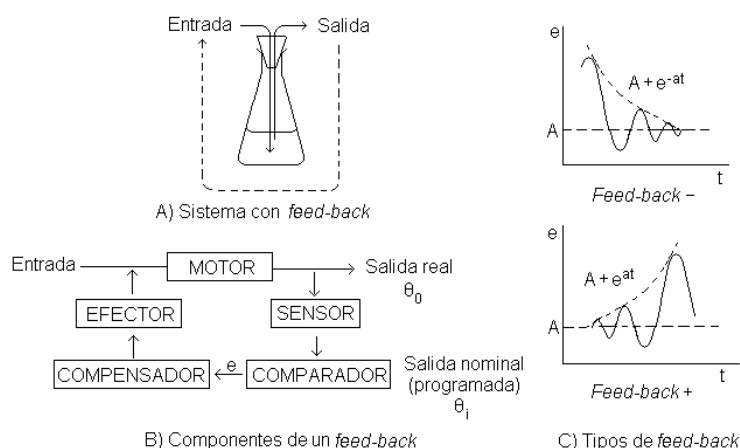
III. VIDA Y COMPLEJIDAD

Todas las propiedades invariantes de la vida (robusted, diversidad, evolucionabilidad, finalidad, ...) derivan de su complejidad. La Teoría de la Complejidad (TOC) considera que los sistemas complejos son sistemas adaptativos (CAS) caracterizados por las siguientes propiedades (J. Holland, 1994):

- Interacciones no lineales entre los elementos (no proporcionalidad causa-efecto).
- Inhomogeneidad interna (diferentes clases de agentes autónomos).
- Causación reticular (conectividad alta).
- Adaptabilidad (resistencia ante las perturbaciones).

La adaptación “que tanto excita nuestra admiración por la complejidad de las estructuras resultantes y la sensación de diseño que despierta en el observador” (C. Darwin, 1859), es el ajuste del sistema a un uso o a una situación del entorno. Desde los trabajos de N. Wiener (*Cybernetics*, 1948), se sabe que la adaptación se fundamenta en los circuitos de retroalimentación (*feed-back*): inyección de parte de la salida (*output*) en la entrada (*input*) para informar al sistema de su actuación (Fig. 1.7 A). El sistema se puede controlar o regular si se compensan las perturbaciones (conocidas o no de antemano; homeostasia/homeorresia). Un sensor mide la salida real θ_0 y un comparador la coteja con la salida deseada θ_i (nominal). La señal del error e se procesa mediante una función de transferencia y se transforma en una señal de compensación. La combinación de *feed-backs* (+ y -) genera posibilidades cibernéticas prácticamente ilimitadas (Ver Cuadro 6.8).

Figura 1.7. Elementos de un *feed-back* (A y B). Tipos de *feed-back* (C).



P.A. Corning y S.J. Kline (1998) y P.A. Corning (2001) han indicado que los sistemas cibernéticos son teleomáticos por naturaleza. Uniendo control e informa-

ción han definido la “información de control” como la capacidad de los sistemas cibernéticos de controlar la adquisición y utilización de la materia/energía.

H-R. Gregorius (1997) ha discutido los dos papeles formales del ambiente: “modificante” y “confirmante”. No sólo hay que cambiar para mejorar sino también no desintegrarse en el intento. El problema de analizar los sistemas abiertos es que el entorno no está especificado y es algo más que fuentes y sumideros. Según D. Chu *et al.* (2003), una teoría de la complejidad debe añadir a CAS dos propiedades más (como mínimo) denominadas “apertura radical” y “contextualidad”. Para hacer un modelo de sistema complejo susceptible de análisis hay que elegir convenientemente la frontera con objeto de “internalizar” el entorno y lograr reducir (en escalas de espacio y tiempo apropiadas) el sistema abierto complejo a uno cuasicerrado.

La complejidad de un sistema es la cantidad de información necesaria para especificarlo (Ver 5.1). La evolución de un sistema complejo debe considerar la indeterminación ya que no es posible conocer el estado del sistema (ni, por supuesto, el entorno o contexto y la interacción de ambos):

a) Se dice que el cambio de estado de un sistema es determinista si el estado $p(t_i)$ en tiempo t_i cambia al estado $p(t_{i+1})$ en el tiempo (t_{i+1}) al ser influido por el contexto $e(t_i)$.

b) Por el contrario, si el estado inicial puede cambiar al conjunto de estados $p_1(t_{i+1})$, $p_2(t_{i+1})$, ..., $p_n(t_{i+1})$ se dice que el cambio de estados es no determinista. El indeterminismo se puede deber a:

i) Una falta de conocimiento del estado $p(t_i)$. El espacio de estados es kolmogoroviano. Se cumple el teorema de Bayes de la probabilidad condicional (Ver Cuadro 5.2).

ii) Una falta del conocimiento del contexto $e(t_i)$ o de su interacción con el sistema. No se cumplen los axiomas de Kolmogorov. L. Gabora (2006) ha indicado que la evolución de estos sistemas no sigue el principio de exclusión competitiva de las entidades menos idóneas (selección natural) sino el de “transformación de linajes que realizan su potencial gracias al contexto” o CAP (transformación lamarckiana).

La existencia de un carácter depende principalmente de su probabilidad de ocurrencia p (Ver 5.6.2), por lo que cuanto mayor sea p menor será el aumento de complejidad del sistema δC . Esto significa que la evolución procede según el principio de mínimo aumento de complejidad (P.T. Saunders y M.W. Ho, 1981), equivalente al principio de Prigogine (Ver 5.3.V.B). Según esta teoría, la complejidad juega el papel de la entropía, la idoneidad el de la energía potencial y la temperatura el de la organización. Las complejidades física y funcional (idoneidad) se comentan en 5.1.

La vida tiene un “funcionamiento precario” (K. Severin *et al.*, 1998). Un sistema vivo no sólo tiene que estar encajado en el entorno (adaptación) para preservar la información que lo hace posible sino también ser adaptable (adaptabilidad), es decir, no bloquear las potencialidades. La clave de la vida es un compromiso entre adaptación y adaptabilidad. Evolucionabilidad es la búsqueda de soluciones idóneas a través de evolución (¡cambio con continuidad!) mediante mutación, recombinación selección y deriva (Cuadro 1.5; Ver también 5.6.2).

Cuadro 1.5. Origen y evolución del material genético.

Un atributo biológico (fenotipo) se manifiesta por desarrollo de un genotipo (constitución genética) en un ambiente dado. Su rango de variación puede ser pequeña (discreta) o grande (continua) según estén implicados pocos (uno como mínimo) o muchos genes. La varianza fenotípica tiene componentes genéticos y ambientales y,

puesto que la selección natural actúa sobre los primeros, el combustible de la evolución es la varianza genética. Los genotipos pueden variar por mutación y recombinación.

A) MUTACIÓN Y RECOMBINACIÓN

Las mutaciones son cambios repentinos, aleatorios, improbables y heredables del material genético. Las propiedades fundamentales de las mutaciones están implícitas en la expresión:

$$A^1 \xleftrightarrow[\nu]{\mu} A^2 \quad (1.2)$$

siendo A^1 y A^2 los alelos alternativos del gen o *locus* A con frecuencias iniciales p y q ($=1-p$) y μ y ν , las frecuencias (velocidades) de mutación en las direcciones correspondientes. La aleatoriedad de las mutaciones lleva, al menos, una doble connotación:

- Son excepciones de la fidelidad con que operan los sistemas de replicación y reparación del DNA. Las velocidades de mutación van de 10^{-8} a 10^{-11} por par de bases y por replicación (o de 10^{-4} a 0,93 por genoma y por generación).
- Es impredecible el momento o la generación en que acaecen.
- Se debate si son adireccionales o inintencionales en lo que respecta a las repercusiones biológicas.

En un diploide sexual (organismo con dos alelos provenientes del padre y la madre) hay tres genotipos A^1A^1 , A^1A^2 y A^2A^2 y, si hay aditividad en sus interacciones, otros tantos fenotipos P, Q y R de idoneidades w_{11} , w_{12} y w_{22} . Están en equilibrio si sus frecuencias son p^2 , $2pq$ y q^2 (ley de Hardy-Weinberg).

La mayoría de las mutaciones tienen efectos perniciosos. Por tal motivo se cree que se ha desarrollado la reproducción sexual pese a ser el doble (o más) de cara que la asexual (las mutaciones deletéreas se eliminan más rápidamente por recombinación). Ésta es el intercambio de material genético y se representa por la expresión:

$$A^1A^1 + A^2A^2 \leftrightarrow A^1A^2 + A^2A^1 \quad (1.3)$$

Se discute si la recombinación es un proceso biológico temprano o tardío (Ver 6.3.2.II.A).

B) SELECCIÓN Y DERIVA

Un alelo puede aumentar o disminuir de frecuencia (hasta llegar a fijarse o extinguirse) bien porque confiere mayor o menor idoneidad w al organismo que lo porta o bien por pura casualidad:

- En el primer caso hay selección porque $w_{A^1} > w_{A^2}$ y el coeficiente de selección $s (= w_{A^1} - w_{A^2}) > 0$. La fracción de la varianza genética susceptible de selección se denomina heredabilidad.
- En el segundo hay deriva genética porque $w_{A^1} = w_{A^2}$ y $s = 0$.

Las frecuencias cambian por selección o deriva según la expresión:

$$2 N_e \alpha \quad 1 \quad (1.4)$$

siendo N_e el tamaño efectivo de la población (el número de individuos reproductores, $N_e \ll N$) y α la frecuencia de mutación (o migración) o el coeficiente de selección.

Se habla de selección negativa (purificadora) cuando los nuevos alelos son menos idóneos que los antiguos. Hay selección positiva en caso contrario. La selección positiva crea novedades y adaptación y puede ser disruptiva o diversificadora ($w_{11} > w_{12} > w_{22}$ o $w_{11} < w_{12} < w_{22}$) o estabilizadora ($w_{11} < w_{12} > w_{22}$).

Los efectos de la selección dependen de los alelos contra los que se dirija (Tabla 1.2).

Tabla 1.2. Efectos de la selección en función de la idoneidad de los alelos.

SELECCIÓN CONTRA	IDONEIDAD DE LOS GENOTIPOS			EFECTOS
	AA	Aa	aa	
Alelos recesivos	1	1	1-s	Eliminación del alelo menos idóneo
Alelos dominantes	1-s	1-s	1	
Aditividad	1	1-s/2	1-s	
Homocigotos	1-s	1	1-t	Polimorfismo estable
Heterocigotos	1	1-s	1	Polimorfismo inestable

La selección es incapaz de eliminar algunos alelos deletéreos por dos razones:

- Porque al establecerse un equilibrio entre mutación y selección, la frecuencia de equilibrio es $\sqrt{\mu/s}$, y
- Porque un alelo idóneo puede estar ligado (unido físicamente) a otro no idóneo.

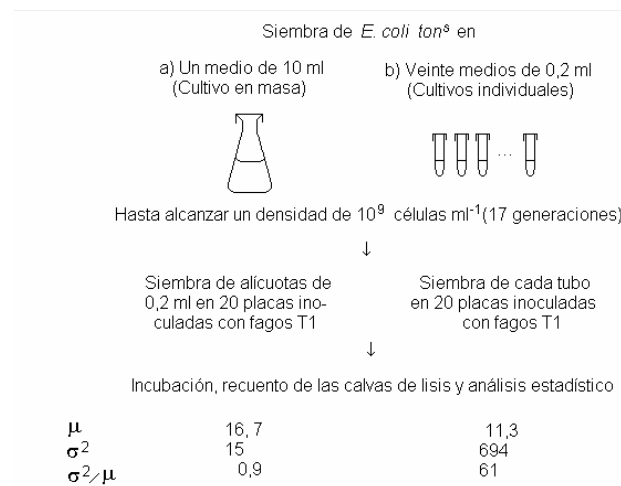
Todos los autores reconocen que la mayoría de las mutaciones son perjudiciales o deletéreas y al eliminarse rápidamente por selección natural o azar, contribuyen poco o nada al ritmo de sustitución alélica o al establecimiento de polimorfismos. Hay desacuerdo sobre el papel que desempeña la selección o la deriva en lo referente a las mutaciones no perjudiciales o ventajosas:

- a) Los seleccionistas creen que la sustitución y los polimorfismos son consecuencias de la selección.
- b) Los neutralistas afirman que la extinción/fijación son aleatorias y los polimorfismos son estados transitorios.
- c) Los casineutralistas ocupan una posición intermedia. Una mutación es casi neutral cuando $s < 2/N_e \approx 1/N_e$ y su destino depende tanto de la selección como de la deriva.

C) ¿MUTACIONES ADAPTATIVAS?

G.S. Stent (1973) ha dicho que la prueba de la fluctuación (Fig. 1.8) de S.E. Luria y M. Delbrück (1943) es el acta fundacional de la Genética Molecular. Se sembraron muestras extraídas de un gran cultivo y de otros cultivos individuales pequeños de *E. coli* sensible al fago T1 (*ton^s*) en placas de Petri en las que habían extendido fagos T1 y se observó la aparición de bacterias resistentes *ton^r*. Al analizar estadísticamente los resultados, se concluyó que las bacterias *ton^r* no se indujeron al exponer los cultivos al agente selectivo sino que ya existían previamente. El hecho de que el número de bacterias *ton^r* en las placas sembradas con los cultivos individuales fuera tan fluctuante (la razón varianza/media difiere mucho de 1) se admitió como prueba en favor de la naturaleza espontánea de la mutación.

Figura 1.8. Experimento de Luria y Delbrück.



Una de las cuestiones más apasionantes de la Biología es saber si hay o no una relación entre la velocidad de mutación μ y la idoneidad w (C.F. Baer, 2008). En el primer caso, $\mu = f(w)$ y en el segundo, $\mu = k$.

Si las mutaciones fueran adaptativas [$\mu = f(w)$], la selección favorecería:

- a) Las μ bajas en condiciones normales, ya que la mayoría de las mutaciones son deletéreas.
- b) Las μ altas en condiciones estresantes porque:
 - i) la aparición de una rarísima mutación beneficiosa sería el único medio de evitar una muerte casi cierta, o
 - ii) no podrían dedicarse recursos a sufragar los caros procesos de reparación

El problema de la relación μ - w se puede abordar en términos de carga genética o lastre L . Se define por la distancia que hay entre la composición ideal y la real de una población ($L = w_{\text{máx}} - w_{\text{med}} = 1 - \hat{w}$). En teoría, en el equilibrio mutación-selección se tendría que cumplir:

- a) Si $\mu = k$, $L = 1 - e^{-u}$ (para todo tipo de reproducción).
- b) Si $\mu = f(w)$
 - i) $L = 1 - e^{-u_{\text{min}}}$ para reproducción asexual (la idoneidad sería la mejor posible) y
 - ii) $L = 1 - e^{-u_{\text{máx}}}$ para reproducción sexual (la idoneidad sería mucho menor de la mejor y el coste del sexo sería más del doble).

1.2. HACIA LA COMPRENSIÓN DE LA VIDA

La ruta que va de la química de lo no vivo a la de lo vivo pasa por la formación de moléculas autorreplicantes (replicadores), por la autoordenación de éstas en redes cinéticas (M. Eigen y P. Schuster, 1977; D.H. Lee et al., 1997) y el comienzo de la selección natural molecular (Ver 2.1). Según S. Lifson (1997), replicación, mutación, descomposición y agotamiento de los sustratos son los cuatro procesos por los que la materia inanimada se convirtió en viva. En estado estacionario, las velocidades de suministro de sustratos, de replicación y de descomposición son iguales y no hay

A. Pross y V. Khodokovsky (2004) han introducido el concepto de estabilidad cinética dinámica para relacionar la idoneidad biológica con la estabilidad física y tratar de establecer la naturaleza de la vida como un estado cinético de la materia (A. Pross, 2004, 2005). La adquisición de complejidad (*complexification*) sigue dos reglas de selección distintas en los sistemas “regulares” (abióticos) y en los sistemas químicos replicantes (bióticos). En los primeros, la fuerza impulsora actúa en la dirección de máxima entropía o de mínima energía libre (estabilidad y selección termodinámicas). Se dice que hay un control termodinámico y las transiciones en el espacio químico (Cuadro 1.6) son convergentes. En los sistemas químicos replicantes (autocatalíticos), por el contrario, la fuerza impulsora es la estabilidad cinética (mantenimiento de poblaciones de moléculas dependientes de las condiciones de contorno). Hay un control cinético y las transiciones en dicho espacio son una exploración divergente de los replicadores.

Un conjunto (colección) de objetos (puntos) se convierte en un espacio cuando se define una relación entre ellos (adyacencia, estructuración). Si esta relación es de contigüidad (vecindad), isotropía (distancia) o anisotropía (direccionalidad) se habla de espacios topológicos, métricos y vectoriales. A los puntos se pueden asociar tantos números ordenados (coordenadas) como dimensiones. A un punto se accede desde otro aplicando una regla (operador variacional). Los espacios se representan por grafos. Un punto designa la configuración instantánea (estado) de un sistema y todos los accesibles se denomina espacio de estados. Las imposiciones (ligaduras), tanto internas (estructurales) como externas (ambientales) que limitan el número de estados accesibles definen la trayectoria o evolución del sistema. En Biología se emplean frecuentemente los espacios ("paisajes") químico, energético, de secuencias (genotipos), de formas (fenotipos) y de idoneidad (actuación biológica).

A)

M	MMMMMMMM									
ATCGAAGGG					TATATA II					
D	F	AAA	W	PPP						
Q	J	NN	D	RRSQ						
RRSY			Q	DWYRRSY						
W	Y	A								
T	M		ATCCCCCTTCG							
O										

B)

C)

E									
0000									
1000		0100		0010		0001			
0011	0110	1001	0101	1010	1100				
G		C		U/T		A			
0111	1011	1101	1110	1110					
1111									
F									

$H_t(EF) = 4, D_t(EF) = 1$

12

Los elementos del espacio químico pueden codificar información (Ver 5.1.1), sea secuencial (HPL) o composicional (CNC), capaz de realizar cometidos. Así, la secuencia nucleotídica de un RNA codifica una enzima (Fig. 1.9. B) cuya estructura (influida por el medio) permite catalizar una reacción.

a) El espacio de genotipos (secuencial, composicional), también llamado de información secuencial/composicional, es un espacio métrico que puede codificarse digitalmente (por ejemplo, en binario) y representarse por un hipercubo (Fig. 1.9.C). El operador variacional es la sustitución (mutación puntual). La distancia entre dos estados E y F se llama distancia de Hamming (∂ , H_t). La distancia normalizada es $D_t = H_t/N$.

b) El espacio de fenotipos (formas) es pretopológico. No existe un operador variacional que permita transformar directamente una forma en otra porque ese proceso físico tiene lugar a través de una correspondencia o codificación (*mapping*) de muchos (genotipo) a uno (fenotipo). La accesibilidad de una forma a partir de otra no es cuestión de métrica sino de vecindad (B.M. Stadler *et al.*, 2001). Esta importante cuestión se considera en 5.4.II.

Los sistemas replicantes sencillos son menos estables cinéticamente que los más complejos: a) La velocidad inicial de replicación es proporcional a $c^{1/2}$ (en vez de a la concentración) debido a la tendencia de la plantilla y su complemento de permanecer en forma dimérica inactiva. b) El complemento no es generalmente una plantilla efectiva. De ello se deduce que la replicación no catalizada, siendo posible, no es efectiva sintéticamente. Para que un replicador sea cinéticamente estable debe tener un nivel mínimo de complejidad alto. Esta condición se obtiene por el autoensamblaje basado en la exploración del espacio químico (Cuadro 1.7).

Cuadro 1.7. Exploración del espacio químico.

La etiología química estudia las bases moleculares que permiten dilucidar porqué los sistemas vivos han escogido determinadas biomoléculas del espacio químico (A. Eschenmoser, 1997, 1999, 2007; S.A. Benner y D. Hutter, 2002; S.G. Srivatsan, 2004). La química combinatoria de los ácidos nucleicos (AN) es notable.

a) Los AN naturales son polirribo (RNA) o poli-2'-desoxirribo (DNA) furanonucleótidos mono o bicatenarios con enlaces 3'-5' fosfodiéster. Un nucleótido natural consta de pentosas P (D- β -ribo o D- β -2'-desoxirribosa) unidas a bases nitrogenadas o nucleobases BN mediante un enlace β -N-glucosídico 1-9' (en las púricas R: adenina A, y guanina G) o 1-1' (en las pirimidínicas Y: citosina C, uracilo U y timina T) y a un grupo ortofosfato P en posición 5' (Figs. 1.10 y 1.11).

Figura 1.10. Elementos estructurales de los nucleótidos naturales.

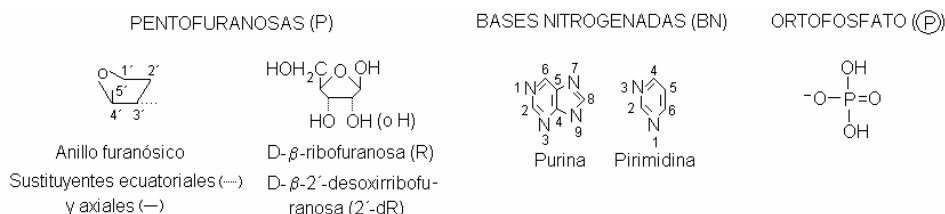
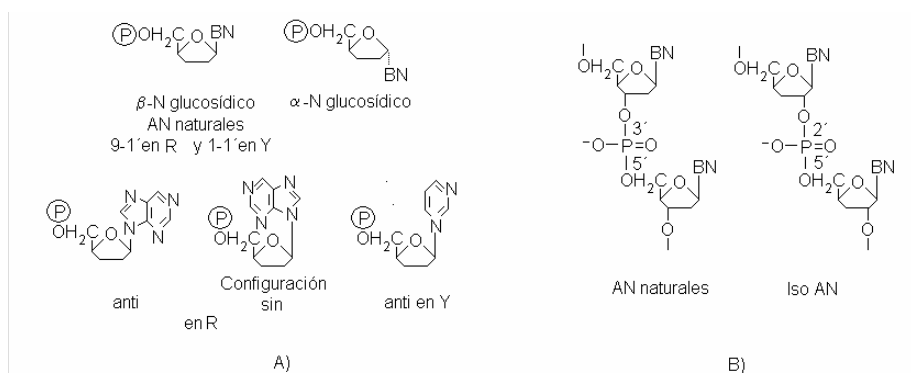


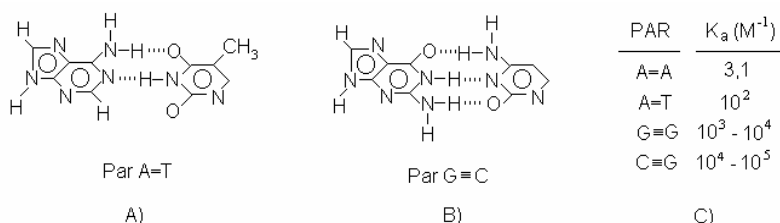
Figura 1.11. Tipos de enlaces N-glucosídico (A) y fosfodiéster (B).



b) Los análogos de los AN (iso AN) son moléculas sintetizadas artificialmente en las que se cambian alguno de los elementos nucleotídicos o los enlaces que los unen para estudiar comparadamente las propiedades.

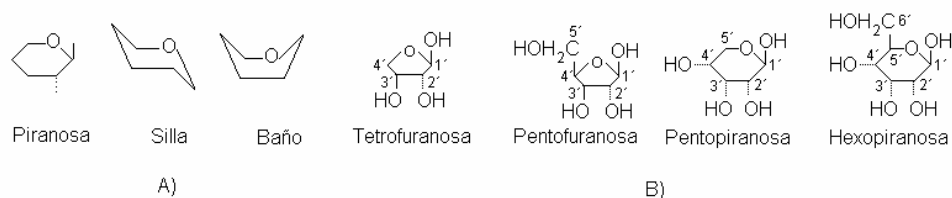
Tanto los AN como los Iso AN son plantillas codificadoras de información (genomas secuenciales) que se pueden copiar (replicar) mediante polimerización y ligación por aplicación de un operador de emparejamiento. Éste es la complementariedad estructural existente entre una porción de la plantilla (resto nucleotídico u oligo) y un ligando (nucleótido u oligo). La fuerza de la interacción (puentes de hidrógeno entre el dador H y los aceptores O y N, Fig. 1.12.A y B) la da las constantes de asociación (Fig. 1.12.C) y se mide a partir de la temperatura de fusión T_m (temperatura a la que un dúplex está “fundido” o disociado al 50 % en sus dos cadenas).

Figura 1.12. Pares de Watson-Crick (A, B). Constantes de asociación entre bases nitrogenadas (C).



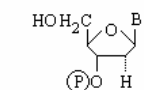
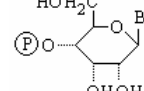
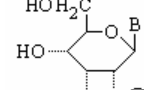
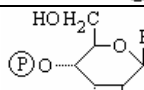
El homo-DNA consta de nucleótidos conteniendo anillos de 2'-desoxipiranosos unidos por enlaces 4'-6'. En la Fig. 1.13.A se muestra el anillo piranósico y en la Fig. 13 B se representan algunos azúcares posibles.

Figura 1.13. Anillo piranósico con sus sustituyentes y conformaciones (A). Azúcares de 4, 5 y 6 carbonos (B).



En la Tabla 1.3 se muestran los elementos y enlaces del DNA y de algunos análogos. Las T_m de los oligopentafuranonucleótidos bicatenarios son más altas que las de los oligotetrafurano y oligohexapiranonucleótidos y más bajas que las de los oligopentapiranonucleótidos. Una elevada fuerza de emparejamiento facilita el reconocimiento plantilla-ligando y acelera la replicación pero, al mismo tiempo, realiza la inhibición por el producto. Esta inhibición se ha observado en la replicación de 2'-4' oligorribopiranonucleótidos (pRNA). M. Beier *et al.* (1999) han llegado a la conclusión de que el determinante de la selección del RNA no es la maximización de los pares de bases sino su optimización.

Tabla 1.3. Emparejamiento en oligonucleótidos bicatenarios.

OLIGÓMERO	MONÓMERO	ENLACE	T(°C) DEL DÚPLEX	
			pH 7,0	pH 4,3
DNA (2'-desoxirribofuranosil)		3'-5'	58	44
HomoDNA (2'-desoxirribopiranosil)		4'-6'	86	75
Hexoalopiranosil		2'-6'	<3	20
Hexoaltropiranosil		4'-6'	<0	13

A.Y. Mulikidjanian *et al.* (2003) creen que es probable que los polinucleótidos fueran los replicadores más sencillos que podrían haber aparecido en una Tierra primitiva en la que los niveles de luz UV eran 10-100 veces superiores a los actuales (debido a la ausencia de ozono estratosférico) y las concentraciones de fosfato en el ambiente eran mucho más altas que las actuales (0,1 M en comparación con 10^{-9} M):

a) Las nucleobases son unos apagadores eficientes de la fluorescencia en relación con otras moléculas cíclicas de complejidad equivalente como es el anillo indólico (Tabla 1.4).

Tabla 1.4. Fluorescencia en nucleobases y triptófano.

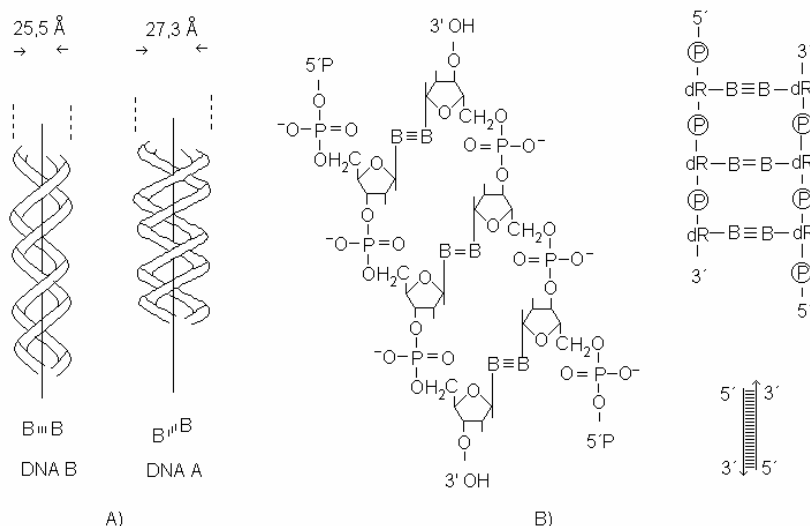
FLUORÓFOS	RENDIMIENTO CUÁNTICO (%) (fotones emitidos/absorbidos)	TIEMPO DE FLUORESCENCIA a T_a (s)	PROBABILIDAD DE TRANSICIÓN A ESTADOS ACTIVOS
Nucleobases	<1	10^{-12}	0,001
Triptófano	20	5×10^{-9}	0,2

b) La reacción de la formosa (el ciclo autocatalítico que produce ribosa, Ver 6.1.II.B) está promovida por luz UV.

c) El fosfato proporciona solubilidad y evita la formación de alquitrán.

B.J. Premraj *et al.* (2004) han estudiado la estructura del dúplex 2'-5' d(GGGGCCCC) palindrómico y comprobado que presenta una forma intermedia entre el DNA B y el DNA A (Fig. 1.14.A). Estos autores creen que se han seleccionado los enlaces 3'-5' porque producen dúplex más flexibles.

Figura 1.14. Duplohélices de DNA A y B (A) y diversos modelos de representación del DNA B (B).



A. Schenmoser (2007) cree que la pregunta ¿porqué furanosa-RNA y no piranosa-RNA? no tiene una respuesta directa dado que la idoneidad química no va necesariamente paralela a la idoneidad biológica.

La probabilidad de que un replicador (Cuadro 1.8) se encuentre en la vecindad de una molécula con la que pueda agregarse para originar una entidad cinéticamente más estable es muy pequeña debido a la estéreo-especificidad. Por tanto, se requiere un proceso director: la exploración del espacio de secuencias. La mutación (aparición de nuevos replicadores por modificación aleatoria de los existentes) lo enriquece y se inicia el autoensamblaje y la emergencia de redes catalíticas. El replicador más efectivo no es necesariamente el más rápido (el de mayor actividad autocatalítica o replicasa) sino el que posea, además, otras funciones (ser buena plantilla, tener fidelidad). Estas redes posibilitan la exploración del espacio de replicadores.

Cuadro 1.8. Replicadores.

Un replicador es una entidad física contenida en un vehículo o interactivo capaz de replicarse y generar un linaje (R. Dawkins, 1976) susceptible de evolucionar por selección natural (E. Szathmáry y J. Maynard-Smith, 1997). Estos autores y L. Gabora (2006) distinguen dos tipos de replicadores (Tabla 1.5).

Tabla 1.5. Tipos de replicadores.

A) Según E. Szathmáry y J. Maynard-Smith

REPLICADORES	HERENCIA	
	Limitada	Ilimitada
Procesales (analógicos)	Ciclos catalíticos	Desconocidos
	Biomembranas	Imposibles?
Modulares (digitales)	Oligómeros	Genes
		Genomas

B) Según L. Gabora

PROPIEDADES	NO CODIFICADOS	CODIFICADOS
Requisitos formales	Conectividad y fenómenos de tipo umbral en los grafos aleatorios	Autómatas con instrucciones descifrables y copiables
Información	Composicional	Secuencial
Entidad	Conjuntos autocatalíticos	Plantillas autocatalíticas
Fuente de variación	"Cuantitativa"	"Cualitativa" (mutación)
Herencia	No weismanniana	Weismanniana
Código genotipo/fenotipo	Impreciso	Blindado
Estructura dinámica de la descendencia (respecto a la parental)	Diferente	Igual
Cambio	Transformación lamarckiana	Evolución darwiniana

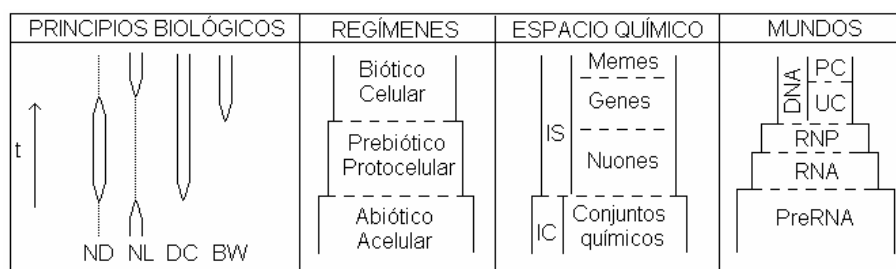
a) Los replicadores "no codificados" están relacionados con la información composicional y los conjuntos moleculares autocatalíticos. Como no existe una clara distinción genotipo/fenotipo no se da la herencia weismanniana. Estos replicadores dependen mucho del contexto (CAP) y pueden transmitir caracteres adquiridos (transformación lamarckiana).

b) Los replicadores codificados están relacionados con la información secuencial y se basan en los requisitos formales del autómata autorreplicante de von Neumann (Ver Cuadro 9.1): instrucciones autoensambladas espontáneamente que pueden descifrarse activamente y copiarse pasivamente. La información secuencial es susceptible de mutación pero presenta herencia weismanniana porque hay un código genotipo/fenotipo inmodificable por el ambiente. Su expresión ambiental (contextual) conduce a variación fenotípica y a la selección del variante más idóneo (evolución darwiniana).

En las primeras fases de la *complexification* biológica, la mutación y selección cinética condujeron a la adquisición de una capacidad recolectora de energía (metabolismo) con objeto de superar las ligaduras termodinámicas asociadas al autoensamblaje. Es el acoplamiento autocatálisis/metabolismo lo que confiere carácter teleomático a la vida (A. Pross, 2005) que, como Darwin pensaba, es supervivencia y reproducción.

Figura. 1.15. Principios biológicos y biogénesis. (Basada en J. Brosius, 2003).

ND=Neodarwinismo, NL=Neolamarckismo, PC=Dogma central de la Biología molecular, BW=Barrera de Weismann, IC,IS= Información composicional/secuencial, UC=unicelular, PC=Pluricelular



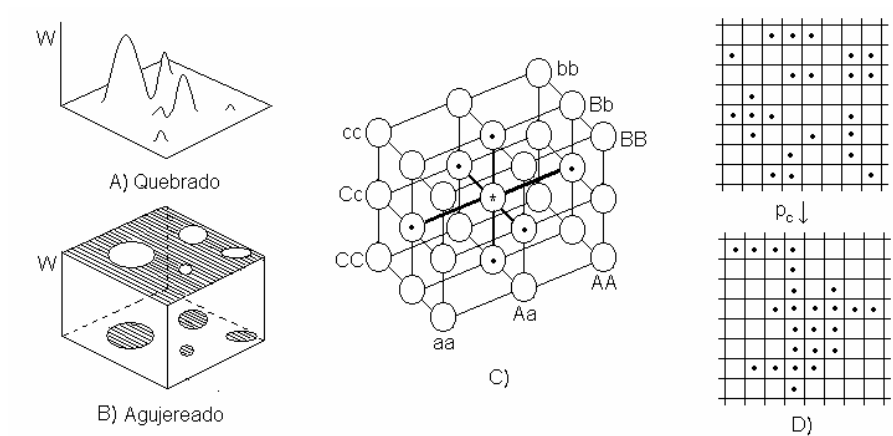
S. y H. Lifson (1999) han propuesto que la fuerza impulsora de la evolución es la extinción diferencial (en lugar de la supervivencia diferencial darwiniana), una expresión que se puede aplicar a cualquier tipo de sistema (abiótico y biótico) y enfatiza las dos asimetrías inherentes a la replicación: la extinción es predecible, el inicio, no; la extinción es final, la supervivencia, no. Con el enfoque de la “extinción del menos adaptado”, deriva y selección forman parte de un solo proceso. En la Fig.1.15 se intenta resumir “provisionalmente” la aplicabilidad de los principios biológicos al campo del origen y evolución de la vida terrestre.

Lo que normalmente se entiende por vida, sea mínima o avanzada, es una exploración del espacio biológico, también llamado paisaje adaptativo (Cuadro 1.9).

Cuadro 1.9. Exploración del espacio biológico.

Todas las preguntas que plantea la Biología (evolutiva) tienen respuestas que dependen de la relación genotipo-idoneidad. ¿Qué informaciones (genotipo) conducen a estructuras (fenotipo) capaces de prosperar en el mundo darwiniano (recursos limitados y cambiantes y organismos conviviendo)? S. Wright (1931) llamó a esta relación paisaje adaptativo o de idoneidad y supuso que $0 < w < 1$. Los buenos genotipos producen “picos” de idoneidad (especies) y los malos, producen “valles” de idoneidad (sistemas inviables, “híbridos” o ¿“antiespecies”?) y generan un paisaje quebrado (Fig.1.16.A). En el modelo de T.H. Dobzhansky (1937), la idoneidad sólo adopta los valores 0 (genotipos inviables) y 1 (especies) y se obtiene un paisaje “agujereado” (Fig.1.16.B).

Figura 1.16. Paisajes adaptativos bidimensionales rugoso o quebrado (A) y agujereado (B). Espacio de genotipos Q_3 : posibles combinaciones (27) de tres genes bialélicos A, a; B, b y C, c (C). Estados de un autómata celular separados por el umbral de percolación.



El paisaje adaptativo es la superficie n dimensional (n = número de *loci*) de un espacio $n+1$ dimensional en la que un punto representa (S. Gravilets, 1997):

a) Una población “mendeliana”[conjunto de muchos individuos dioicos (machos y hembras), diplodes dialélicos (dos combinaciones de un gen o secuencia con dos alternativas o alelos), que se reproducen al azar]. La población se caracteriza por su idoneidad media (W).

b) Un individuo (conjunto de alelos) caracterizado por su idoneidad w . La población es una nube de puntos.

La evolución es un paseo por el paisaje adaptativo y su naturaleza, la cuestión más importante de la Biología evolutiva, depende de la idoneidad o *fitness* (relación organismo-ambiente o “función”) y de la primacía de la deriva aleatoria adireccional o de la selección natural direccional. El abordaje de este problema comenzó con el debate Wright-Fisher y todavía no ha concluido aunque la aplicación de la teoría de redes a la evolución molecular del RNA [genotipo y fenotipo son la misma molécula (Ver 5.1.5)] ya ha arrojado mucha luz.

El espacio de genotipos es un hipercubo Q de dimensión n con 2^n homocigotos y $3^n - 2^n$ heterocigotos. En la Fig. 1.16.C se muestra un ejemplo de dimensión 3 en el que el genotipo marcado con un asterisco es vecino (está conectado) de los marcados con puntos. La conexión implica cambios unimutacionales. Una ruta evolutiva desde el genotipo i hasta el genotipo j es una serie de cambios unimutacionales.

Los paisajes adaptativos se pueden estudiar asignando aleatoriamente valores de w y aplicando al espacio de genotipos las teorías de redes y grafos. S.A. Kauffman y S. Levin (1987) han estudiado los paisajes

rugosos (modelo NK) y S. Gravilets y J. Gravner (1997), los paisajes agujereados (modelo de la percolación en el hipercubo de idoneidad). La asignación aleatoria de valores de idoneidad a los genotipos conduce a la formación de agrupamientos (nubes o *clusters*) cuyo número y estructura es el objeto de la teoría de la percolación.

Sea una retícula bidimensional como la de la Fig. 1.16.D con sitios (=genotipos) viables e inviables (conteniendo puntos o vacíos) con probabilidades p y $1-p$.

a) Para valores muy pequeños de p ($<1/2n$) hay muchos componentes (genotipos conectados) de pequeño tamaño (del orden de n). Se habla de régimen subcrítico. Al aumentar p ($>1/2n$), aumenta el tamaño del componente más grande (componente gigante) hasta un valor del orden de $2^n/n$, que abarca una buena proporción de todos los sitios viables (percolación). Se habla de régimen supercrítico.

b) Ambos regímenes están separados por el umbral de percolación p_c (en un espacio bidimensional es 0,593), que disminuye dramáticamente al aumentar la dimensión del espacio.

Un paisaje quebrado o rugoso (desconectado) se puede transformar en uno agujereado introduciendo un valor umbral de idoneidad de modo que un genotipo tiene idoneidad 1 o 0 si $w > w_c$ y $w \leq w_c$, respectivamente.

a) Para $w_c = 1-p$, se obtiene una "sierra" gigante con $1-p < w < 1$.

b) Para $w_c = p$, se obtiene un "barranco" gigante con $0 < w < p$.

Si se introducen dos umbrales w_{c1} y w_{c2} de modo que cuando $w_{c1} < w < w_{c2}$ se tenga $w = 1$, aparecerá una topografía con diversos niveles delimitados por $w_{c1} < w < w_{c2}$. Los genotipos con idoneidad cercana al equilibrio mutación-selección-deriva formarán un componente gigante. Una vez alcanzado este nivel, la selección impedirá deslizamientos y la mutación impedirá escaladas. La evolución tendrá que ser neutra como en un paisaje agujereado. La microevolución (adaptación) es una escalada de la población hacia el paisaje agujereado y la macroevolución (especiación y procesos evolutivos superiores), un movimiento por él.

Existen debates apasionantes sobre los casi todos los aspectos de la exploración del espacio biológico. En los últimos años se ha avanzado mucho pero todavía quedan frentes abiertos. Si esto es así para la biología de los organismos actuales, los problemas se agravan cuando se considera la biogénesis.

1.3. LÍMITES DEL CONOCIMIENTO RACIONAL

Hay dos tipos de cuestiones epistemológicas que impiden alcanzar un conocimiento científico completo de la biogénesis:

a) La primera, general para la ciencia, es el problema crucial de la indecibilidad de ciertos enunciados. El décimo problema de los veintitrés que D. Hilbert (1900) planteó para una resolución futura es el problema de la decisión (*Entscheidungsproblem*). Su famoso grito "¡Tenemos que saber! ¡Sabremos!" fue acallado por los avances realizados en Mecánica Cuántica, Lógica y Teoría de la Información (Tabla 1.6).

Tabla 1.6. Indecibilidad.

PRINCIPIO	AUTOR	ENUNCIADO
Indeterminación	W. Heisenberg (1927)	Imposibilidad de especificar simultáneamente con la precisión deseada dos variables conjugadas ($i \times de = de$). Las variables i y e son intensivas y extensivas, ϵ = energía.
Incompletitud	K. Gödel (1931)	A partir de un sistema formal (conjunto finito de axiomas) no se puede construir una teoría completa.
Incomputabilidad	A. Turing (1936)	Existen funciones que no pueden especificarse con algoritmos (reglas expresadas simbólicamente).
Incompresibilidad	G. Chaitin (1974)	Los algoritmos complejos son incompresibles.

G. Chaitin unificó incompletitud e incomputabilidad en la Teoría Algorítmica de la Información (AIT) y demostró que un sistema complejo X es algorítmicamente incompresible dado que no se puede definir mediante una regla más simple [con menor contenido informativo $H(X)$, Ver 5.1.II] que su propia descripción: $X \approx H(X)$.

b) La segunda cuestión está relacionada con las ligaduras históricas, esto es, lo que podría haber acaecido y no aconteció por las razones que fueran. Las ligaduras históricas (condiciones iniciales) quedan registradas, pero frecuentemente los testigos son destruidos por procesos posteriores (condiciones de contorno). Cuando éstas tienen componentes históricos resulta imposible reconstruir el estado inicial a partir del conocimiento del estado actual.

Es como si la Física, la Lógica, y la Historia conspiraran para impedir la cognoscibilidad de algunos sucesos naturales. “No me cabe duda de que si los procesos históricos que condujeron al origen de la vida fueran cognoscibles, serían de naturaleza químico-física. El origen de la vida es posible pero incognoscible” (H.P. Yockey, 2005). “El origen de la vida no puede descubrirse...sólo reinventarse” (A. Eschenmoser, 2007).

Además, hay autores que cuestionan las premisas epistemológicas aceptadas sobre la transición inanimado/animado (M. Conrad, 1997), sobre la naturaleza del propósito (A. Balázs, 2004), y remiten a consideraciones mecano-cuánticas y gravitatorias, o incluso a “simples” aspectos mecánicos de la evolución primitiva (N. Goldenfeld y C. Woese, 2007).

Lo único que no puede suscitar duda alguna es la afirmación de que la organización requiere información. No obstante, subsiste el debate sobre la fuente u origen de ésta (Tabla 1.7).

Tabla 1.7. Partición de las posturas sobre el diseño de la vida.

CATEGORÍA	DEFENSORES	AGENCIA	EPISTEMOLOGÍA
Uders	Naturalistas	Procesos naturales (PN)	Unitaria natural
Eclécticos	Deístas	PN + Dios	Binaria
Iders	Teístas	Dios	Unitaria sobrenatural

Como los evolucionistas estrictos abogan por la agencia de la naturaleza o diseñador no inteligente (UD), también se denominan Uders. Por el contrario, dado que los creacionistas estrictos creen en la acción de un demiurgo (Dios) o diseñador inteligente (ID), también se llaman Iders. Los eclécticos admiten “causas intermedias”, lo que equivale a decir que algunos conocimientos tienen explicación científica (natural) y otros no la tienen. Aquí solamente se añadirá que la inmensa mayoría de la comunidad científica no acepta el creacionismo estricto y que los Uders cuestionan la estética de los deístas. Esta cuestión apasionante se tratará sucintamente al final del libro.

2. QUÉ

Por razones didácticas, se abordará el tema del origen de la vida haciendo uso de las *aitia* (Cuadro 2.1), tal como lo ha hecho C. de Duve (1991).

Cuadro 2.1. Método científico.

El conocimiento científico se logra aplicando al universo un procedimiento de simplificación, denominado método científico, cuya columna vertebral es el razonamiento hipotético-deductivo: observar fenómenos y formular hipótesis contrastables por experimentación o simulación. Es importante comprender que las hipótesis no derivan necesariamente de los fenómenos observados (no hay un puente lógico entre unas y otros) sino que se "inventan por pura creación". Una argumentación puede proceder de lo particular a lo universal (inducción) o de lo universal a lo particular (deducción) y la derivación de una conclusión a partir de una o más premisas es una cuestión puramente formal llamada inferencia. Sea H un enunciado supuesto (hipótesis) y C un enunciado empleado para comprobarlo (contrastador). Existen dos posibles inferencias, llamadas desde antiguo *modus tollens* o modo de eliminar (i) y *modus ponendo ponens* o afirmación de consecuente (ii):

$$\begin{array}{ccc}
 \text{i) Si H, entonces C} & \text{ii) Si H, entonces C} & \\
 \text{No C} & \text{Sí C} & \\
 \hline
 \text{No H} & \text{Sí H} & (1.1)
 \end{array}$$

Obsérvese que:

- a) La falsedad de un enunciado particular es una prueba de la falsedad de uno general.
- b) Las veracidades de muchos enunciados particulares no prueban la veracidad de uno general.

Los límites del método científico los impone el requisito de contrastación empírica de las hipótesis. Si éstas son improbables, carecen de fertilidad científica. La contrastación podría en principio llevarse a efecto por verificación o por refutación (falsación) pero dada la asimetría de la relación particular \Leftrightarrow universal, es necesario admitir la potencia lógica superior de la refutación (criterio de demarcación, K.R. Popper, 1962).

El empirismo lógico (C.G. Hempel, 1973) defiende que las explicaciones/predicciones científicas constan de un conjunto de leyes (L_i) y premisas -ámbito de aplicabilidad o condiciones de contorno (P_i)- llamado *explanans* de las que se deduce una conclusión o *explanandum* (C). Su estructura general es:

$$\begin{array}{c}
 L_1, L_2, \dots, L_n \\
 P_1, P_2, \dots, P_n \\
 \hline
 C
 \end{array} \quad (1.2)$$

Las explicaciones/predicciones son nomológico-deductivas (ND) cuando el *explanans* implica con certeza el *explanandum*. Si la implicación está asociada a un cierto grado de incertidumbre se habla de explicaciones/predicciones probabilísticas. Explicación y predicción tienen la misma estructura lógica y su diferencia es de tipo práctico:

- a) Fenómeno acaecido, hecho, *explanandum* dado -(Explicación) \rightarrow *Explanans* deducido.
- b) *Explanans* dado -(Predicción) \rightarrow Fenómeno por acaecer, pronóstico, *explanandum* deducido.

La expresión (1.2) es equivalente a la de las *aitia* aristotélicas:

$$\text{Porqué} + \text{Cómo (+Dónde + Cuándo)} = \text{Qué} \quad (1.2')$$

C. Darwin (1871) especuló en privado sobre biogénesis: "Si...en una charca caliente...se formara químicamente un compuesto proteico susceptible de experimentar cambios más complejos, en las condiciones actuales sería instantáneamente devorado o absorbido pero tal no ocurriría antes de haber aparecido seres vivos" (cit. M. Calvin, 1969). H.P. Yockey (2005) ha indicado que sería "irresponsable y deshonesto" pensar que Darwin admitía la evolución química y ha dado un argumento de peso: si hubiera creído que la idea del *warm little pond* (charco caliente) era una buena hipótesis, la habría publicado. No obstante, según J. Peretó *et al.* (2009), el análisis de los textos y correspondencia pone de manifiesto que Darwin daba por sentado la posibilidad de un origen natural de las primeras formas de vida.

El autor inglés elaboró su teoría de la evolución por selección natural partiendo de la vida. Una vez dada ésta, la selección se encarga de hacer más vida si hay unidades reproductoras con variación heredable (individuos) y recursos limitados.

El principio de continuidad indica que la vida debe estar funcionalmente conectada con la no vida a través de un proceso de emergencia o autoordenación (A.I. Oparin, 1961; J.S. Wicken, 1998). Además, es lógicamente imposible que al principio hubiera variación heredable (L. Gabora, 2006).

2.1. PLANTEAMIENTO

La biogénesis es “quizás la cuestión fundamental de la Biología” (M. Delbrück, 1978) y, sin lugar a dudas, la más importante de la Antropología: “Séase fundamentalista devoto, racionalista militante o partidario de posturas intermedias, siempre interesa saber la procedencia” (H.J. Morowitz, 1992). T. Gánti (1997) ha indicado que la biogénesis es un proceso largo o instantáneo (“bromas” del tiempo):

- a) Desde el punto de vista cosmológico se tienen que formar una estrella apropiada y un planeta habitable, lo cual supone una “exploración” del espacio-tiempo (Ga).
- b) Desde el punto de vista químico tiene que ensamblarse en el planeta adecuado, mediante exploración del espacio químico, un “autómata fluido” (Ma).
- c) Desde el punto de vista biológico, el autómata fluido ha de vérselas con otros mediante la exploración del espacio biológico (ka).

Por biogénesis se entiende la “aparición”, esto es, autoordenación espontánea, de los sistemas mínimos capaces de vivir (automantenimiento, reproducción y evolución). Es la interfase en la que los procesos químicos se hacen lo suficientemente complejos para internalizar información sobre el medio y adquirir intencionalidad. Un sistema vivo mínimo tiene que ser simultáneamente autónomo (crear sus propias reglas de existencia) y adaptable (encajar en el ambiente). Estas condiciones son muy exigentes (el sistema ha de ser epistemológicamente cerrado y físicamente abierto) y sólo las cumplen los sistemas químicos complejos con potencial de evolucionabilidad.

Durante casi toda la historia del pensamiento se ha recurrido a explicaciones extracientíficas (sobrenatural, azar) ya que la solución racional supone explicar el problema del “huevo y la gallina” (C.R. Woese, 1967; M. Eigen, 1971) que integra los principios que vertebran el núcleo duro de la Biología:

- a) Todos los organismos vivos tienen padres. Es el *Ex ovo omnia* (W. Harvey, *Excitationes de generatione animalium*, 1651) u *Omnis cellula e cellula* (R. Virchow, *Die Cellularpathologie*, 1858).
- b) El DNA fabrica RNA, que fabrica proteínas. Es el dogma (paradigma) central de la biología molecular o PCBM (F. Crick 1968).

¿Cómo se puede construir un huevo sin gallina o DNA sin proteínas? Esta cuestión obnubila porque entremezcla actualidad y pasado. La solución del problema consiste en desbaratar el problema de circularidad apelando a una reformulación de la teoría de la generación espontánea, la formación de vida a partir de no vida (Cuadro 2.2).

Cuadro 2.2. Teoría de la generación espontánea.

Esta teoría fue desarrollada y sistematizada por los griegos. Ovidio (43 aC-17 dC) ofrece en *Las Metamorfosis* una de las primeras referencias históricas sobre el tema: “Cuando la corriente de siete bocas del Nilo se

retira de los campos anegados y retorna a su antiguo lecho...el labrador encuentra...numerosos bichos, a unos justo en sus principios, precisamente a la hora de nacer, y a otros sin haber prosperado en su desarrollo. En su cuerpo hay una parte viva y otra que es un grumo de tierra. Cuando el calor y la humedad alcanzan su mezcla precisa se genera el fruto, pues todo proviene de ambos”.

Resulta increíble que J-B. van Helmont (1580-1644), autor que hizo el primer experimento biológico cuantitativo, publicara una receta para producir ratones a partir de trigo y trapos sudados, o que A. Kircher escribiera en *Mundus Subterraneus* (1665) que palomas y hombrillos podían desprenderse de las flores de las orquídeas. G. Redi publicó en 1668 *Esperienze intorno alla generazione degli insetti* en la que describe sus experimentos bien diseñados con frascos, carne y gusanos. Si los trozos de carne se protegen adecuadamente de las moscas tapando con gasa la boca de los frascos, no aparecen orugas aunque, desde luego, la carne se pudre.

El descubrimiento de los “animáculos” por A. van Leeuwenhoek (1674) desplazó el problema a la generación espontánea de los microbios, pero los experimentos de L. Joblot (1718), L. Spallanzani (1765) y L. Pasteur (1860) se encargaron de rebatirla. Los trabajos realizados por el último autor con sus célebres matraces de cuello de cisne le permitieron concluir en *Expériences relatives aux générations dites spontanées* “No existe condición conocida en la actualidad en la que pueda afirmarse que los seres microscópicos vengan al mundo sin padres iguales a ellos”. Como se ha visto en el Cuadro 1.1, Pasteur era vitalista pero S.W. Fox y K. Dose (1977) han indicado que, en su debate con F-A. Pouchet, defendió que el auténtico oponente de la fuerza vital era la fuerza autoorganizadora de la materia. Si es posible que puedan venir al mundo seres sin el concurso de padres es porque la materia puede autoorganizarse.

J. Strick (1999) ha analizado los debates darwinismo-origen de la vida. Desde el punto de vista lógico (principio de continuidad) tiene que existir un nexo entre generación espontánea y evolución. Desde finales de la década de 1860, la expresión generación espontánea se ha considerado anticuada y oscura porque no hace distinción entre heterogénesis y abiogénesis (o arqueobiosis):

a) Heterogénesis es la aparición de seres vivos a partir de material biológico “degenerado”. Los experimentos de Pasteur rebatían la heterogénesis. El libro de F-A. Pouchet se llamó *Hétérogénie* (1859).

b) Abiogénesis (T.H. Huxely) o arqueobiosis (H.C. Bastian) es la aparición de seres vivos a partir de material inorgánico, entendiéndose por tal el que no procede de seres vivos.

En la actualidad (y en el planeta Tierra donde ya existe vida), no puede formarse vida (ni siquiera microbiana) de forma natural a partir de no vida. Pero la generación espontánea *ab initio* (en la Tierra o en cualquier otro lugar apropiado) es la única vía natural concebible desde una perspectiva racional. El término generación espontánea es un concepto más filosófico que científico. Se podría pensar que se refiere a la aparición (¿súbita?) de vida a partir de no vida. Esta interpretación sería tan desafortunada como la idea de la fuerza vital. En la actualidad, es preferible referirse a generación progresiva o abiogénesis, que implica tanto la no intervención de vida como la ausencia de fuerzas ajenas a las físico-químicas, sean sobrenaturales (“creación *ex nihilo*”) o dialécticas (“ley de transformación de la cantidad en calidad”). No obstante, algunos autores piensan que los conceptos de emergencia, autoordenación y complejidad han “prometido mucho y producido poco” (A. Lazcano, 2007). Ver Capítulo 9.

La mayoría de las revisiones sobre el “Origen de la vida” conceden a A.I. Oparin (*Proishozhdenie jizni*, 1924) y J.B.S. Haldane (*The origin of life*, 1929) el crédito de haber sido los primeros en tratar el tema desde el punto de vista científico. Estos autores propusieron la hipótesis de la generación progresiva heterótrofa según la cual las “primeras células” debieron sintetizarse por procesos químico-físicos graduales a partir de materiales prebióticos terrestres (“sopa” prebiótica de Haldane), esto es, por generación espontánea (actualmente se diría abiogénesis debida a autoordenación y jerarquización). La teoría de Oparin-Haldane se puede resumir en los puntos siguientes (R. Shapiro, 1987; L. Delaye y A. Lazcano, 2005):

a) El medio terrestre prebiótico era reductor debido a los gases de la atmósfera (H_2O , CH_4 , NH_3 , H_2) y a los carburos de hierro de la geosfera.

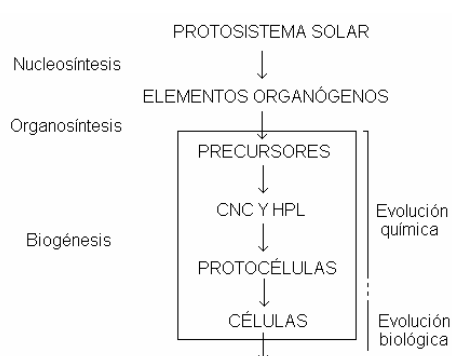
- b) Diversas fuentes energéticas (relámpagos, radiaciones, calor) convirtieron estas sustancias en hidrocarburos y otras moléculas carbonadas más oxidadas (alcoholes, aldehídos, etc.) que, al reaccionar con amoníaco, originaron sustancias nitrogenadas.
- c) Estas moléculas se fueron acumulando en el océano hasta formar una sopa caliente diluida formada por moléculas parecidas a las proteínas y a los polisacáridos, que formaron sistemas coloidales (coacervados).
- d) Los primeros microbios heterótrofos se desarrollaron a partir de los coacervados merced a ulteriores transformaciones.

La teoría de la generación progresiva heterótrofa fue posteriormente perfeccionada por Oparin en su libro *Origen de la vida sobre la Tierra* (edición castellana de 1970). Según J. Farley (cit. en S.L. Miller *et al.*, 1977) este libro “es probablemente el más significativo que se ha publicado sobre el origen de la vida”. Su importancia histórica radica en el enfoque (“evolución química en el contexto de la formación del Sistema Solar”, S. Chang, 1983) aunque muchas de las hipótesis se han tenido que descartar o modificar. Cabe la posibilidad de que la vida surgiera en otras partes del universo y que, en su momento, colonizara la Tierra (panspermia) o que ahora se esté formando vida en otros astros. Como existen escasos o nulos indicios de ello (Ver 3.3), la mayoría de los autores consideran el escenario de un origen terrestre.

Según H.P. Yockey (2005), Oparin cambió el mecanicismo/reduccionismo de sus primeros años por el materialismo dialéctico y Haldane propuso cuatro sugerencias para el origen de la vida (sin origen, suceso sobrenatural, reacciones químicas, suceso muy improbable). C. de Duve asistió a la conferencia que dio Oparin en el Tercer Congreso Internacional de Bioquímica (Bruselas, 1955) y en *La vida en evolución* (2004) ha comentado: “Su exposición me sorprendió por risible si no por ser sospechosa de connotaciones siniestras y marxistas”.

La teoría de la sopa prebiótica puede rastrearse hasta los escritos de E. Haeckel (1866, 1868) y la famosa carta que Darwin escribió en 1871 a su amigo el catedrático de Botánica de Cambridge J.D. Hooker (1817-1911), a la que se ha aludido al principio de este capítulo. E. Haeckel, un científico-artista verdaderamente singular en el continente europeo, propugnaba la continuidad entre “el légamo primordial inorgánico (*Urschleim*)”, “los glóbulos catalíticos de protoplasma” (materia viva) y los “Mone-ra plasmodésmicos” (los primitivos organismos carentes de órganos).

Figura 2.1. Paradigma de la biogénesis.



Actualmente se acepta de manera general que la biogénesis es un segmento de la evolución cosmoquímica (Fig. 2.1), una idea basada en las premisas de las

mecánicas cuántica y estadística y respaldada por todas las demás ciencias (S. Lifson, 1997).

M. Calvin (*Chemical evolution*, 1969), A.I. Oparin (1973), S.W. Fox y K. Dose (*Molecular evolution and the origin of life*, 1977), N. Lahav (*Biogenesis*, 1999) y D. Penny (2005) han discutido los supuestos básicos y los abordajes del estudio de los orígenes de la vida. Se resumen en el Cuadro 2.3.

Cuadro 2.3. Premisas y enfoques de la biogénesis.

El *status* científico de la biogénesis es ciertamente singular debido a las ligaduras históricas que, por definición, son imposibles de precisar *a posteriori*. P.L. Luisi (2006) ha indicado que hay que disponer de un *software* de conceptos epistemológicos y de un *hardware* de química física y orgánica.

A) Desde el punto de vista epistemológico es apropiado partir de las premisas siguientes:

1) Principio de continuidad

Se desean escenarios con continuidad físico-química entre una fase primitiva y otra avanzada.

2) Principio de ubicuidad

Son más pertinentes las condiciones generales que las especiales.

3) Principio de consistencia

Se prefieren escenarios independientes de parámetros definidos con mucha precisión.

B) Desde el punto de vista metodológico son posibles dos enfoques puros:

1) Ascendente (desde abajo hacia arriba). Es el ámbito preferido por los físicos y químicos.

Pasado → Presente (Simulación/Experimentación/Exploración). Estudio de procesos.

2) Descendente (desde arriba hacia abajo). Es el ámbito preferido por los biólogos y expertos en vida artificial.

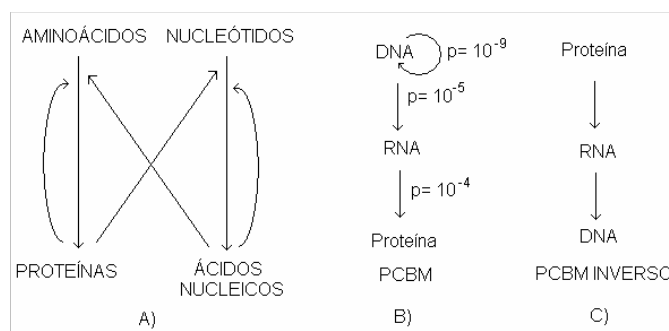
Presente → Pasado (Interpretación/Experimentación). Deducción de patrones.

Ambos tienen ventajas e inconvenientes y se complementan. El factor tiempo puede remediarse mediante técnicas *in silico* o "secas" (el último término se contrapone a "húmedas", propias de la experimentación *in vitro*).

Aunque el origen de la vida es un tema abierto (C. Wills y J. Bada, 2000; R. Popa, 2004; H.P. Yockey, 2005; P.L. Luisi y K. Ruiz-Mirazo, 2010), desde los inicios es tradicional considerarlo como una serie jerarquizada de acontecimientos críticos (M. Calvin, 1969; S.W. Fox y K. Dose, 1977) o anástrofes (H. Baltscheffsky, 1997) cuya secuencia varía según se considere la primacía de la compartimentación, la replicación o el metabolismo. La multiplicidad de modelos prueba la magnitud del problema pero todos coinciden en las fases inicial y final y se pueden integrar en el esquema:

Mundo prebiótico → Mundo protocelular → Mundo celular (2.3)

Figura 2.2. Lógica química mínima de la vida basada en proteínas y ácidos nucleicos (A). PCBM con estimación de la precisión de los procesos (B) y su inversión (C).



Por definición, el mundo protocelular es a la vez prebiótico y biótico (celular). Así lo exige el principio de continuidad. El *core* de la lógica química de la vida celular

actual se representa por el complejo esquema cinético indicado en la Fig. 2.2 A en el que las flechas están relacionadas con los procesos de información, catálisis y auxiliares. Esta no linealidad ha sido imaginada de forma dramática por R.F. Fox (1998) con la alegoría alquimista del Uroboros: dos dragones que se automantienen devorándose mutuamente. Los ácidos nucleicos, especialmente el DNA, son excelentes codificadores de información y las proteínas son herramientas moleculares que “pueden hacer cualquier cosa” (L. Orgel, cit. en R. Shapiro, 1987).

La condición necesaria para que la materia pueda llamarse viva es que contenga la información pertinente. El problema del origen de la vida es determinar si eso es posible dadas las ligaduras físicas (H.P. Yockey; 1977, 1981). Según B-O. Küppers (1990) hay tres hipótesis para explicar el origen de la información biológica:

- a) La del azar postula la existencia de un suceso singular que sólo puede interpretarse a nivel sintáctico. La suerte es esencialmente acausal.
- b) Según la explicación teleológica, las biomoléculas informativas son la materialización de un principio finalista irreducible a la química física.
- c) Según la hipótesis darwiniano-molecular, la información biológica se puede describir a nivel semántico-pragmático por interacción entre la variación aleatoria y la selección natural no aleatoria.

Resulta evidente que la investigación científica actual se alinea con la tercera.

H.J. Morowitz (1968) ha calculado la probabilidad de emergencia ($p_{\text{máx}}$) de una bacteria tipo *E. coli* a partir de una mezcla de equilibrio atómicamente equivalente. Si ε_0 es la energía del estado basal y ε_v , la del estado vivo, entonces (Ver 5.2.III):

$$p_{\text{máx}} = \exp -[(\varepsilon_v - \varepsilon_0)/k_B T] = 10^{-100.000.000.000} \quad (2.4)$$

Muestreando 10^{78} estados e (estimación del número de partículas del universo observable) a una velocidad v de 10^{16} veces s^{-1} (velocidad de los procesos atómicos) durante 10^{21} s (edad t del universo observable) se tendría $evt=10^{115}$. Por consiguiente:

$$p_{\text{máx}} \times evt = 10^{-100.000.000.000} \times 10^{115} \approx 10^{-100.000.000.000} \quad (2.5)$$

Es decir, las bacterias o los micoplasmas actuales son sistemas vivos extraordinariamente complejos (requieren miles o centenares de genes para vivir) y no es probable que surjan espontáneamente a partir de sistemas de equilibrio. ¿"Es físicamente posible que llegue a la existencia un sistema vivo mínimo más sencillo"? Por tal ha de entenderse un agregado químico con replicación y metabolismo (M.Eigen y P. Schuster, 1977) u homeostasia, reproducción y evolución (P.L. Luisi *et al.*, 2002).

Una respuesta afirmativa resolvería el problema y, de paso, proporcionaría a una civilización amenazada ¡por la propia vida! (una no linealidad) de herramientas “protobioteconológicas” de valor incalculable.

- a) H.P. Yockey (1977,1981), basándose en la Teoría de la Información, ha deducido que la longitud máxima de una proteína surgida espontáneamente en el tiempo disponible (≈ 1 Ga, el tiempo transcurrido entre la formación del océano terrestre y aparición de vida) no sería superior a 50 aminoácidos.

b) R.W. Kaplan (1982) también ha estimado la probabilidad de la aparición abiótica de proteínas y ácidos nucleicos basándose en principios de construcción molecular (Cuadro 2.4).

Cuadro 2.4. Estimaciones de R. W. Kaplan.

Las proteínas y los ácidos nucleicos son HPL (Cuadro 1.6) con secuencias de longitud v y heterogeneidad λ (diversidad química de los restos, 20 aminoácidos en las proteínas y 4 nucleótidos en los ácidos nucleicos).

i) Si se supone que en cada una de las posiciones de la secuencia de una proteína de 100 restos sólo puede instalarse uno de los 20 aminoácidos para que posea una actividad enzimática dada, la probabilidad de formación abiótica sería inimaginablemente pequeña: $f_P = (1/20)^{100} = 10^{-130}$. La probabilidad de que apareciera el correspondiente ácido nucleico sería más pequeña: $f_{AN} = (1/4)^{300} = 10^{-180}$. Tendrían que formarse 10^{130} moléculas de proteína de 100 restos o 10^{180} moléculas de ácidos nucleicos de 300 restos. Considerando 10^9 años, supodría un ritmo de formación de 10^{121} y 10^{171} secuencias $\times a^{-1}$. Operando a velocidades moleculares ($\approx 10^8$ veces $\times a^{-1}$) habría que ensayar 10^{113} y 10^{163} secuencias $\times a^{-1}$. Estos números obnubilan.

ii) Sin embargo, la actividad enzimática es una función del patrón de plegamiento espacial (estructura terciaria) y puede descomponerse en tres contribuciones, las debidas a los restos internos i (hidrófobos), a los restos externos e (hidrófilos) y a los del centro activo c (catalíticos). Entonces se puede escribir:

$$f_P = (v^i/\lambda)^i (v^e/\lambda)^e (v^c/\lambda)^c \quad (2.6)$$

Estimaciones basadas en principios de construcción y experimentos de simulación prebiótica (Ver 5.2) y en la eficacia catalítica (protoenzimas/enzimas) permiten aproximarse a la ecuación (2.6). Con respecto a los primeros, y suponiendo que la probabilidad de incorporación de los aminoácidos a la proteína fuera la misma o distinta, se pueden escribir las siguientes expresiones (2.7) y (2.7'):

$$f_P \approx (7/13)^{i+e} (1/13)^c \quad \text{y} \quad f_P \approx 0,5^{i+e} 0,02^c \quad (2.7 \text{ y } 2.7')$$

Para $10 < i+e < 20$ y $2 < c < 3$, se obtienen $10^{-9} < f_P < 10^{-5}$ y $10^{-11} < f_P < 10^{-7}$.

iii) La velocidad de una reacción enzimática v es el número de moléculas de sustrato transformadas por molécula de enzima y minuto. Tomando como valores de velocidad para las protoenzimas (v_{PE}) y enzimas (v_E) los intervalos $10^{-3} < v_{PE} < 1$ y $2 \times 10^3 < v_E < 2 \times 10^6$, respectivamente, se obtienen valores $10^{-3} < f_P < 10^{-9}$, que concuerdan aceptablemente con los deducidos mediante principios de construcción. Un oligopéptido idóneo de $v=100$ y $f_P=10^{-9}$ es probable que se hubiera seleccionado al cabo de 10^9 años. Razonamientos parecidos a los anteriores permiten estimar la probabilidad de formación de un proto tRNA en $1,1 \times 10^{-3}$. La probabilidad de que se formen n HPL con un contenido de información media es $10^{-(6+n)}$. Si $n > 3$, aparecen problemas. Ver también 6.3.2.III.

c) R.C. Carrier (2004) ha analizado los trabajos encontrados en la bibliografía que tratan de la probabilidad de formación de un protobionte (el sistema biológico más simple posible). Aceptando el límite de Borel (Cuadro 2.5), de las 47 referencias estudiadas (no cita a R.W. Kaplan), sólo un 13 % están a favor de un origen natural.

Cuadro 2.5. Imposibilidad.

Un acontecimiento no es imposible porque sea improbable. Por consiguiente, hay que establecer referencias (subjetivas pero razonables) de la imposibilidad dependiendo de la escala. A escala cósmica, se pueden considerar tres categorías de imposibilidad:

- 1) Imposibilidad lógica. Un acontecimiento determinado no puede ocurrir en ninguno de los universos que se puedan imaginar.
- 2) Imposibilidad física. Dicho acontecimiento no puede tener lugar en el universo observable (dado el estado actual de conocimientos)
- 3) Imposibilidad efectiva. Aunque el acontecimiento es lógico y físicamente posible, dada su improbabilidad, no es razonable esperar que ocurra en un contexto determinado. Se puede aceptar con (absoluta) seguridad que los autores de este libro no van a ser agraciados con la lotería de Navidad todos los años que le restan de vida (suponiendo que tengan los "décimos" correspondientes).

El límite cósmico natural-no natural está marcado por 10^{-50} (E. Borel, 1943) pero W. Dembski (2002) lo sitúa en 10^{-150} . Ver 10.

No resulta, por tanto, extraño que se hayan empleado los resultados del estudio del origen de la vida como una prueba de la existencia de Dios. El argumento de la biogénesis (AFB) es el siguiente:

- 1) Las explicaciones naturales (“accidentales”) de la biogénesis no son creíbles.
- 2) Por tanto, sólo la explicación no natural (“intencional”) es creíble.
- 3) Un acto creador de Dios es la explicación no natural más probable.
- 4) Por tanto, sólo la probable existencia de Dios es creíble.

En principio, AFB será correcto si la probabilidad de emergencia de un protobionte es inferior a 10^{-50} (o 10^{-150}). En el Cuadro 2.6 se resumen los cálculos mínimos requeridos para hallar dicha probabilidad, que, como resulta obvio a la luz de los conocimientos actuales, tienen muchos fallos. Entre ellos cabe destacar como más importantes considerar únicamente la naturaleza secuencial de los genomas y el carácter darwiniano de los (primitivos) procesos evolutivos.

Cuadro 2.6. Cálculo mínimo de la probabilidad de aparición de un protobionte.

R.C. Carrier (2004), basándose en B-O. Küppers (1990) y S.A. Kauffman (1993), ha indicado que se requieren, al menos, cinco pasos para estimar la probabilidad de formación de un protobionte:

- 1) Identificar la “proteína” autorreplicante más sencilla posible (de longitud v).
- 2) Calcular el espacio de secuencias S con dicha longitud. Con un alfabeto de λ símbolos, se tiene $S = \lambda^v$.
- 3) Identificar la fracción de S formada por las proteínas autorreplicantes (espacio de vitalidad V).
- 4) Repetir los tres pasos anteriores para $v+1$, $v+2$, $v+3$, ...

La probabilidad de que aparezca vida por azar en un ensayo es:

$$V_1 = (V_v + V_{v+1} + V_{v+2} + \dots + V_{v \text{ máx}}) / (S_v + S_{v+1} + S_{v+2} + \dots + S_{v \text{ máx}}) \quad (2.8)$$

- 5) Si a es el número de ensayos que han podido darse en el espacio y tiempo disponibles, se tiene:

$$V_a = 1 - (1 - V_1)^a \quad (2.9)$$

Carrier ha identificado los errores más comunes (Tabla 2.2) que ha encontrado en la bibliografía y constatado que la defensa de la proposición 1) de AFB no debe basarse en la ignorancia humana (o falacia del “dios salvador de brechas”).

Tabla 2.2. Errores más frecuentes en la estimación de la probabilidad de aparición espontánea de vida.

TIPO	BREVE DESCRIPCIÓN
I	Fuentes anticuadas
II	Omisión del contexto
III	Cálculos incorrectos
IV	Extrapolación actualidad → pasado
V	“Tamaño” del protobionte más sencillo
VI	Confusión caracteres evolucionados/espontáneos
VII	Confusión contingencia (azar)/necesidad

Es cierto que la ciencia, basada en el principio de parsimonia o navaja de Ockham (*Non sunt multiplicanda entia praeter necessitatem*, esto es, no deben complicarse las cosas sin necesidad), es “una vela en la oscuridad” (C. Sagan, 1996), pero, aun así, las explicaciones naturales (naturalismo) tienen poderes de explicación y predicción más extensos que sus alternativas sobrenaturales, trátase del teísmo (Dios que interviene en los asuntos cotidianos del mundo) o del deísmo (Dios

que establece las condiciones iniciales y permite que operen las leyes o condiciones de contorno).

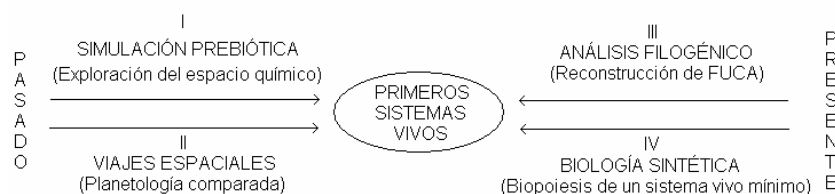
La selección natural es un “algoritmo implacable” (D.C. Dennett, 1999) que crea (diseña) vida a partir de vida previa pero no puede diseñar vida a partir de no vida. Por tal motivo, B.H. Weber y D.J. Depew (1995, 1999) y otros autores han argumentado que el origen de la vida es la emergencia de la selección natural. Para que surja ésta se requieren que un sistema químico adquiera dos tipos de cierres: a) Un cierre espacial por separación de fases (probablemente por formación de bicapas de moléculas anfipáticas) que establezca una diferenciación sistema/entorno y pueda darse una química vectorial. b) Un cierre catalítico que transforme el sistema en autocatalítico. Esta condición consigue internalizar la información del ambiente en información metabólica (protometabolismo, protocélulas). Éstas exhiben herencia débil dado que su reproducción es poco precisa (aleatoria). Por consiguiente, sería muy apropiado que la información metabólica pudiera codificarse digitalmente en secuencias de polímeros que pueden transmitirse con mayores facilidad y fidelidad (metabolismo, células). La idoneidad es la manera de medir esta codificación. Según E. Meléndez-Hevia *et al.* (2007), hay que explicar las características (información, metabolismo, compartimentación) de las entidades que permiten operar a la selección natural sin recurrir a ésta. Estos autores han propuesto la teoría de la selección química. Se entiende por tal el aumento de la velocidad de ciertas reacciones específicas (de la “sopa prebiótica”) debido a las propiedades cinéticas y termodinámicas de procesos tales como catálisis estequiométrica, autocatálisis y cooperatividad (Ver 5.2.II-2, 5.3.III y Cuadro 8.1). Las sustancias específicas producidas por selección química no dependen del valor (idoneidad) que puedan tener para la vida.

El estudio de la biogénesis comprende una cuádruple metodología (Fig. 2.3).

a) Desde el punto de vista ascendente (*bottom-up*) hay que:

- i) Explicar la emergencia de un sistema metabólico-replicativo (o replicativo-metabólico). El sistema vivo se considera esencialmente una entidad químico física.
- ii) Descubrir la formación actual (extraterrestre) de sistemas vivos.

Figura 2.3. Enfoques de la biogénesis.



b) Desde el punto de vista descendente (*top-down*) hay que:

- i) Deducir la naturaleza biológica del primer organismo (análisis filogénico). El sistema vivo es esencialmente una entidad “biológica” (mezcla de azar y necesidad).
- ii) Descubrir la lógica de un sistema capaz de construirse y mantenerse (autopoiesis y vida artificial AL). El sistema vivo es esencialmente una entidad formal.

Idealmente, los resultados de los cuatro enfoques debieran converger.

2.2. PROBLEMAS

Los estudios filogenómicos (Ver 5.7) están estrechando el cerco de la naturaleza química del antepasado universal de toda la vida actual del planeta Tierra (ceñancestro o LUCA). La existencia de esta entidad es el principio más importante de la biología evolutiva y fue adelantado por C. Darwin (1859). Aunque existen muchas incertidumbres sobre la naturaleza de LUCA (Ver 7.2), está bastante claro que debió ser un sistema químico extraordinariamente complejo, parecido cuando menos a los sistemas biológicos actuales más sencillos. LUCA disponía de redes cinéticas e informáticas constituidas prioritariamente por RNA, RNP (ribonucleoproteínas) o DNA y proteínas y de un código genético. Generalmente se acepta que un sistema formado por RNA con capacidades de codificación de información y de replicación cumple los requisitos darwinianos y podría haber sido el primer mundo biológico (mundo del RNA). Sin embargo, no hay acuerdo sobre su origen debido a las muchas dificultades que encierra la síntesis prebiótica de oligorribonucleótidos (B.C.F. Chu y L.E. Orgel, 1999; L.E. Orgel, 2004).

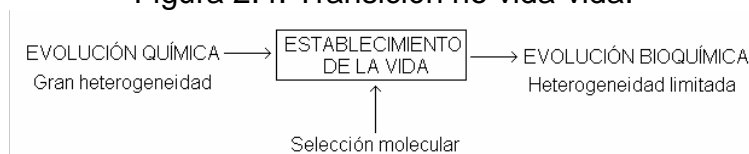
Como es muy improbable que un sistema tan complejo fuera el “primer organismo” formado espontáneamente a partir de material prebiótico, los investigadores se han visto obligados a postular la existencia de uno o más mundos anteriores que exhibieran las propiedades mínimas de la vida (supervivencia, reproducción y evolución darwiniana) pero más sencillos desde el punto de vista conceptual y químico. Por consiguiente, parece sensato postular la existencia de otros mundos preRNA que podrían haber tenido genomas composicionales o secuenciales (Ver 5.1).

El *quid* de la biogénesis, la emergencia de la vida, se encuentra oculto en los recovecos del mundo de las protocélulas y hacia él se dirigen los esfuerzos de los últimos años. “No se logrará comprender el origen de la vida en la Tierra hasta que en el laboratorio se sintetice *de novo* una célula” (J.W. Szostak *et al.*, 2001). Estos autores han indicado que pese a no ser una realidad visible actualmente, sí se trata de una meta perfectamente imaginable (Ver 9.2).

Los requisitos indispensables de la biogénesis son de tipo termodinámico (energía libre, información) y cinético (reacciones autocatalíticas):

- a) Los gradientes prebióticos de potencial termodinámico (de origen solar, geotérmico o redox) estructuraron el ambiente y le confirieron complejidad.
- b) Los autocatalizadores (=replicadores) que compiten por un sustrato se extinguen o sobreviven, dependiendo de sus respectivas velocidades de replicación neta, ya que no pueden coexistir en estado estacionario (Ver 5.4.II). Sin embargo, la complicación del escenario por intervención de la heterogeneidad y el metabolismo hace posible que la selección cinética abiótica devenga en selección natural biótica.

Figura 2.4. Transición no vida-vida.



En la Fig. 2.4 se muestra la última fase de la Fig. 2.1. La evolución química está gobernada por fuerzas físico-químicas y produce gran heterogeneidad compo-

sional, mezclas “intratables” conteniendo una “porquería viscosa” o *gunk* (A.W. Schwartz, 2007). Por el contrario, la evolución bioquímica se caracteriza por una notablemente limitada heterogeneidad composicional lo cual indica que se han seleccionado los constituyentes de las estructuras-funciones biológicas. Resulta lógico pensar que en el establecimiento de la vida emergieron agentes seleccionadores que eligieron del caos prebiótico un conjunto particular de reactivos. Estos agentes seleccionadores podrían haberse materializado en coacervados (A.I. Oparin, 1924), minerales (J.D. Bernal, 1951), redes autocatalíticas (G. Wächtershäuser, 1988) o micelas de lípidos anfipáticos (J.P. Dworkin *et al.*, 2001; D.W. Deamer *et al.*, 2002).

Existen multitud de obstáculos que impiden aplicar estos principios a la biogénesis terrestre porque los indicios del establecimiento de la vida que pudieran haber quedado en los registros han sido borrados por los procesos geológicos y biológicos posteriores.

Los debates más importantes se centran en las siguientes dicotomías:

- a) Procedencia del material prebiótico (exógeno o terrestre).
- b) Tipo de información estructural (primacía del metabolismo o la replicación):
 - i) información composicional (IC) de conjuntos no covalentes (CNC) con predominio de reacciones de condensación C y transferencias T (metabolismo), o
 - ii) información secuencial (IS) de heteropolímeros lineales (HPL) con predominio de policondensación PC o ligación L (replicación).
- c) Individualización (SF) temprana o posterior (sistema unitario o confederativo).
- d) Tipo de metabolismo M (heterotrofia o autotrofia).

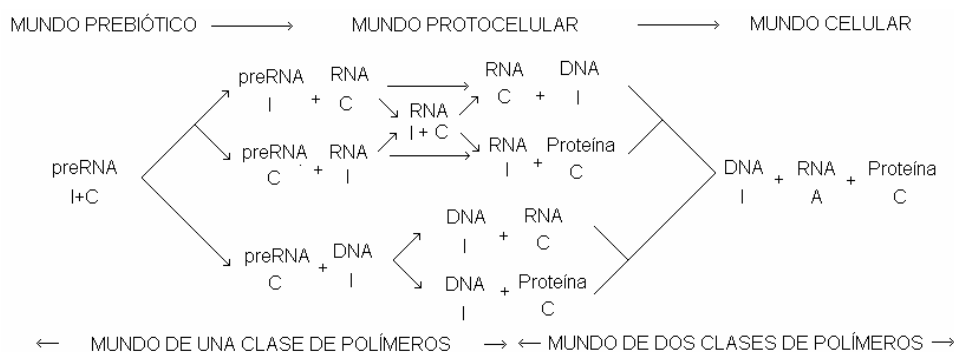
Si además se considera el posible enclave o “cuna de la vida” (litoral, mar abierto, termal -submarino y terrestre- o lacustre), el espacio de las teorías científicas sobre el origen de la vida (en la Tierra) tiene, más de medio centenar de miembros ($2^4 \times 5 = 80$). Algunos autores (L. Delaye y A. Lazcano, 2005) creen que hay que recurrir a hipótesis eclécticas que consideren series de reacción paralelas en diferentes enclaves y una convergencia posterior ya que la Tierra primitiva o no era el lugar adecuado para la formación de determinados reactivos supuestamente importantes o los requisitos necesarios para la síntesis de un compuesto orgánico imprescindible son incompatibles con los requeridos para otro (J. Washington (2000). Por el contrario, otros autores (R. Saladino *et al.*, 2007) opinan que es más correcto partir de precursores algo más complejos pero que permitan derivar moléculas significativas a través de reacciones realizadas en “un solo reactor”.

L.E. Orgel (1998) ha considerado el lapso de tiempo requerido para la aparición de vida en la Tierra (Ver 4.2). Tomando como referencias las fechas del cese del gran bombardeo meteorítico o LHB (-3,95 Ga) y de los primeros registros bien documentados de microfósiles (-3,5 Ga), se dispone de un intervalo de 450 Ma. A. Lazcano y S. L. Miller (1996), basándose en la poca estabilidad de las moléculas esenciales para la emergencia de vida, y S. Kauffman, basándose en argumentos teóricos (autoorganización), creen en un rápido origen (“la vida está deseando nacer a la primera oportunidad”). Por el contrario, F.Crick (1981) o M. A. Line (2002), basándose en argumentos teóricos (probabilidad), creen que el origen de la vida en la Tierra aparece como un suceso muy improbable. Lo cual lleva a pensar en algún tipo de panspermia que, a su vez, ¡sólo es una conjetura! No obstante, Crick afirma que “el tiempo disponible es demasiado extenso, los microenclaves demasiado di-

versos, las reacciones químicas demasiado numerosas y nuestros conocimientos demasiado limitados”.

J.P. Dworkin *et al.* (2003) han discutido las posibles rutas que podían haber conducido desde estos mundos prebióticos al mundo celular actual de DNA. El número de avenidas que salen del mundo prebiótico es impresionante ya que las protocélulas podrían haber tenido genomas secuenciales de: a) RNA (o isoRNA); b) Proteínas (operando una inversión del PCBM, Fig. 2.2 C). Se han establecido dos violaciones del PCBM: RNA \rightarrow RNA (I. Haruna y S. Spiegelman, 1965) y RNA \rightarrow DNA (D. Baltimore, 1970; H.M. Temin, 1970); c) RNA y proteínas y d) DNA. Muchas de ellas pueden descartarse en virtud de la importancia metabólica del RNA, la inexistencia de desoxirribosimas naturales y la “inadecuación” de las proteínas como replicadores. Entonces se puede bosquejar la Fig. 2.5.

Figura 2.5. Rutas más probables de la biogénesis. I, C y A indican las funciones de información, catálisis y auxiliares.



Además, las protocélulas podían haber tenido genomas composicionales. Para un autómata autorreproductor (Ver 9.1.I) son fundamentales tanto el *hardware* (enzimas, metabolismo) como el *software* (ácidos nucleicos, replicación) pero como indicó J. von Neumann (1948), desde el punto de vista lógico, el *hardware* es anterior al *software* (un autómata compuesto sólo de *hardware* puede vivir independientemente, siempre que encuentre alimento, pero un autómata formado exclusivamente de *software* sólo puede vivir, si encuentra un hospedador, como parásito obligado. Los investigadores en vida artificial defienden que metabolismo y replicación son lógicamente separables.

Todas las consideraciones anteriores llevan a pensar:

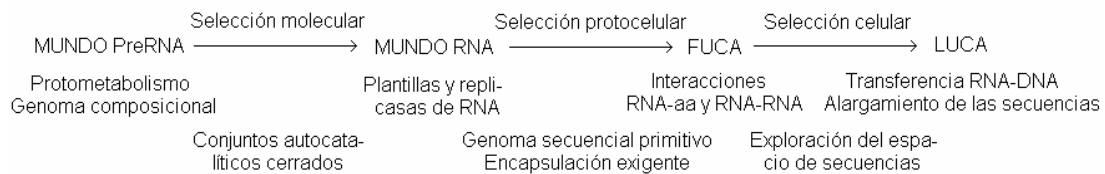
- a) La vida pudo tener un comienzo simple o doble
 - i) Comenzó una vez en una protocélula que exhibiera simultáneamente (de forma muy rudimentaria) las funciones de metabolismo y replicación (Mundo RNA).
 - ii) Tuvo un doble comienzo. Una población de protocélulas fue capaz de metabolizar y reproducirse (estadísticamente) sin replicación y otra fue capaz de replicarse.
- b) Es probable que entre el mundo preRNA y LUCA existieran otros mundos, como el del *progenota* de C.R. Woese (1997), el del *last ribo-organism* de A. Poole *et al.* (1999) o el del FUCA (*first universal common ancestor*) de C. de Duve (2003).

Como subsisten tantas incertidumbres sobre el (los) mundo(s) protocelular (es) y, el análisis filogén(óm)ico no puede soslayarlas, hay que seguir insistiendo en

los recursos ascendentes sintético (química prebiótica simulada) y analítico (exploración espacial y los descendentes sintéticos (vida artificial y autopoiesis).

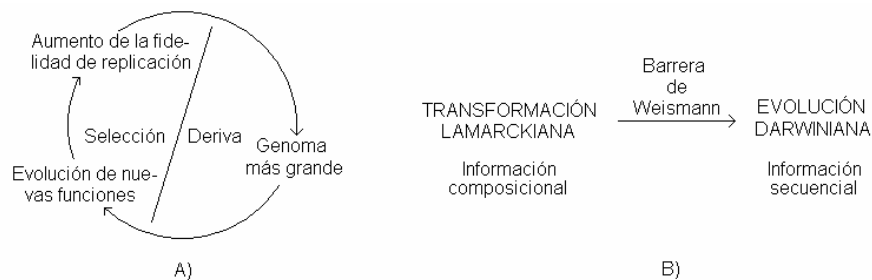
C. de Duve (2003) ha propuesto el esquema de la Fig. 2.6 como la hipótesis más aceptada sobre el origen y evolución primitiva de la vida terrestre.

Figura 2.6. Las fases de la biogénesis según C. de Duve.



La interfase inanimado-animado se cruza cuando la complejidad compatibiliza por compromiso la competición y la cooperación, dos propiedades antagónicas en principio, y emerge un sistema autónomo capaz de internalizar información. A. Poole *et al.* (1999) han denominado ciclo de Darwin-Eigen al establecimiento de este *feed-back* positivo entre sistema y entorno que impulsa la dinámica biológica (Fig. 2.7 A).

Figura 2.7. Ciclo de Darwin-Eigen (A). Barrera de Weismann (B).



Como se ha indicado en 1.2, y se analizará en 7.2, este ciclo se establece al sobrepasarse el umbral de Darwin y blindarse el código genotipo/fenotipo. Este aislamiento del ambiente se denomina barrera de Weismann en honor de A. Weismann (1834-1914), biólogo alemán que propuso la teoría del plasma germinal. Antes de surgir esta barrera y ser posible la existencia de especies, las entidades prebióticas podrían haber experimentado transformación lamarckiana en la que no está prohibido la herencia de caracteres adquiridos (Fig. 2.7 B).

Según C. de Duve (2007), las condiciones físico-químicas determinan la vida terrestre de distinta manera en lo que concierne al origen y evolución:

a) Lo que cuenta con respecto al origen es que, si se satisface un conjunto de condiciones ("iniciales"), la vida surge obligatoriamente. Es la necesidad (determinismo). La probabilidad de que se den esas condiciones es una medida de la frecuencia de la vida en el universo.

b) Lo que cuenta con respecto a la evolución son las ligaduras históricas ("condiciones de contorno"). Es el azar (contingencia y oportunismo de la selección natural). Los resultados son imprevisibles.

3. DÓNDE Y CUANDO I. UNIVERSO

3.1. UNIVERSO Y VIDA CONOCIDA

La paradoja de Olbers (¿porqué el cielo nocturno es oscuro?, H.W. Olbers, 1826) y la observación de la recesión galáctica (las galaxias se alejan unas de otras tanto más rápidamente cuanto mayor es su distancia; E. Hubble, 1929), están en favor de un universo observable o volumen de Hubble (O) finito en el espacio y el tiempo. No obstante, las fluctuaciones más grandes del fondo de microondas tienen más de 5° lo cual indica que el espacio de O es infinito (abierto). La teoría del universo O con un comienzo y un desarrollo temporales se denomina cosmología del *Big Bang* (Cuadro 3.1) y se opone a la del estado estacionario.

Cuadro 3.1. Modelos Cosmológicos.

El desarrollo de la ecuación de Poisson ($\Delta\phi = -4\pi G\rho$) permitió a A. Einstein (1914) proponer la teoría de la relatividad general según la cual la geometría del espacio-tiempo ($R_{\mu\nu}$) depende de la naturaleza y movimiento de las fuentes gravitatorias ($T_{\mu\nu}$):

$$R_{\mu\nu} = 8\pi\kappa T_{\mu\nu} \quad (3.1)$$

A. Friedmann (1922) aplicó al segundo miembro de estas ecuaciones de campo el principio cosmológico (el universo a gran escala es homogéneo e isótropo) y obtuvo un modelo de universo temporal y dinámico (en evolución) en vez de estático y eterno (estacionario). A Einstein no le gustó la idea e introdujo la constante cosmológica Λ (cuyo efecto antigravitatorio también curva el espacio-tiempo pero detiene la expansión cósmica):

$$R_{\mu\nu} + g_{\mu\nu} \Lambda = 8\pi\kappa T_{\mu\nu} \quad (3.1')$$

Al conocer el descubrimiento de Hubble, Einstein reconoció "su patinazo" y volvió a eliminarla. El modelo cosmológico estándar (modelos de Friedmann con $\Lambda=0$) se ha modificado posteriormente. Debido a descubrimientos astronómicos (¡materia oscura!) y de física de partículas (¡energía del vacío!), Λ se ha reinterpretado como una energía cosmológica (no asociada con la expansión), de naturaleza cuántica desconocida pero que representa el 60-70% de la energía total. Para una expansión libre de presión se tiene:

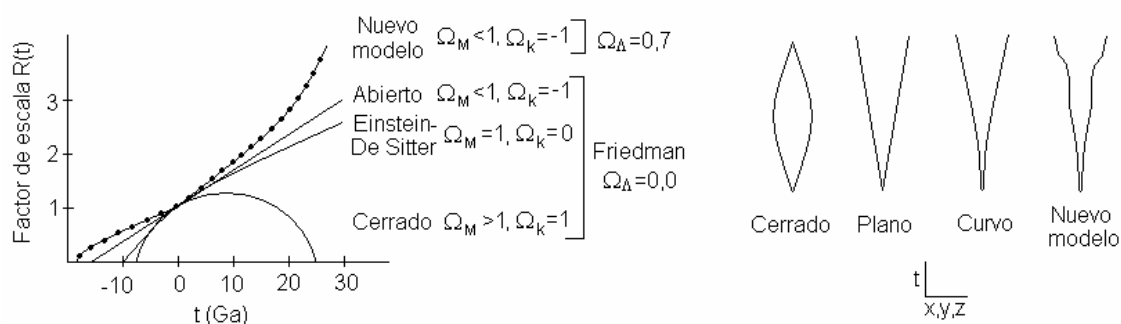
$$H^2 = (8\pi G\rho)/3 - k/[R(t)]^2 + \Lambda/3 \quad (3.2)$$

siendo H la constante de Hubble. Los tres términos de la izquierda están relacionados con la densidad de masa, la curvatura y la densidad de energía del vacío. Simplificando:

$$1 = \Omega_M + \Omega_k + \Omega_\Lambda \quad (3.3)$$

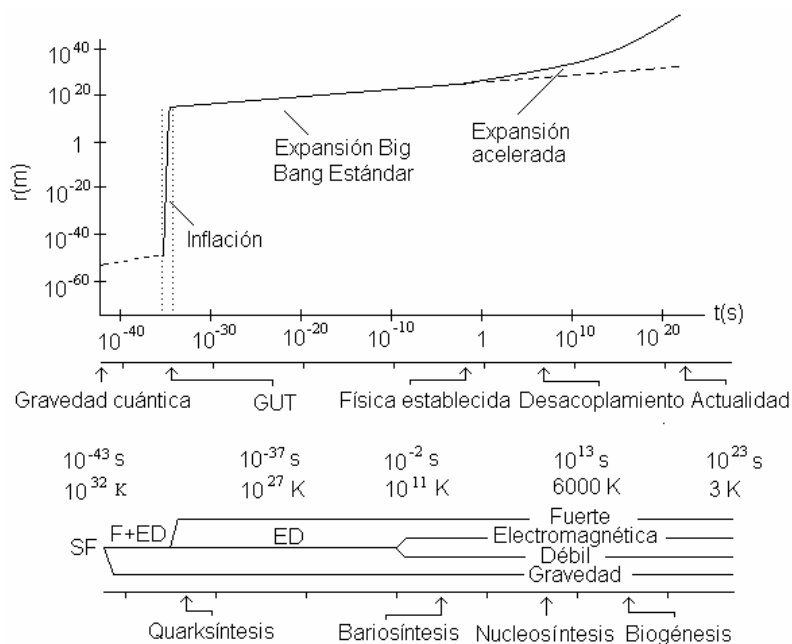
El paradigma vigente en la actualidad es el nuevo modelo cosmológico estándar, un universo abierto ($\Omega < 1$) con constante cosmológica ($\Lambda \neq 0$).

Figura 3.1. Modelos cosmológicos.



En la Fig. 3.2 se resume el calendario del universo según el nuevo modelo cosmológico estándar y los acontecimientos más destacables.

Figura 3.2. Calendario del universo O con los acontecimientos más significativos.



Según la teoría de la inflación eterna (frontera del conocimiento cosmológico), la fábrica de la realidad consta de un falso vacío que se desintegra por inflación produciendo un patrón fractal de universos (multiverso, Ver Cuadro 10.1) cada uno de los cuales experimenta una historia de tipo Big Bang (A.H. Guth, 1999).

La vida (conocida) está asociada a la evolución de los sistemas planetarios semejantes al solar porque los bioelementos sólo se producen en estrellas de cierta masa (que evolucionan más lentamente que las más masivas) y las biomoléculas sólo son estables en un intervalo de condiciones físicas relativamente estrecho.

I. NUCLEOSÍNTESIS

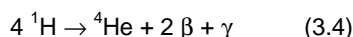
E.M. Burbidge *et al.* (1957) comenzaron a explicar la nucleosíntesis estelar (Cuadro 3.2) en el famoso trabajo B²FH (Burbidge, Burbidge, Fowler y Hoyle) basándose en la composición elemental del Sistema Solar (obtenida espectroscópicamente) recopilada por H. Suess y H. Urey (1956).

Cuadro 3.2. Evolución estelar y nucleosíntesis (L.Oster, 1978; J. Narlikar, 1987).

Las estrellas se forman en las "regiones criadoras" de las nebulosas cuando fluctuaciones de densidad generan centros de condensación que típicamente pueden tener 100 K y $\rho = 10^{-6} \text{ g cm}^{-3}$. La composición varía desde hidrógeno (originado en el Big Bang, BB) en las estrellas (ST) de la población II hasta hidrógeno y "metales" (otros elementos) en las de la población I (formadas a partir de nebulosas resultantes de la destrucción de las estrellas de la población II). Los centros de condensación comienzan a comportarse de forma distinta que el resto nebular debido a que en ellos opera la autogravitación. La evolución o camino de Hayashi sigue tres fases ("nacimiento" o protoestrella, "desarrollo", fase de estabilidad o secuencia principal y "muerte" o destino final) dependiendo de la masa total, densidad media y temperatura iniciales.

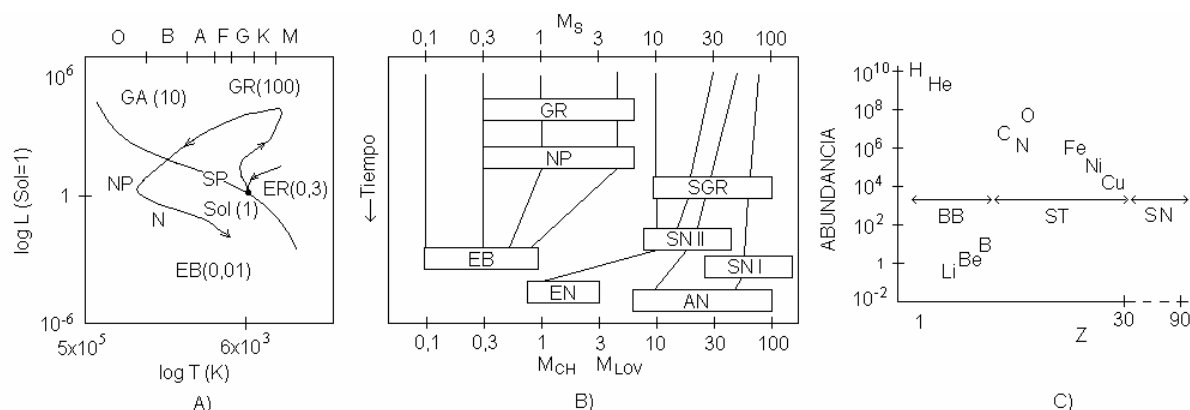
Durante la fase de protoestrella se produce una contracción que provoca una disminución radial de la densidad y temperatura y el calor se transporta convectivamente. Al alcanzarse unos 10^8 K , la estrella entra en

la secuencia principal (SP) del diagrama de Hertzsprung-Russell (Fig. 3.3 A) y la presión de radiación de los procesos termonucleares contrarresta la contracción. Durante esta fase se produce la nucleosíntesis de ^4He según la cadena pp y el ciclo CNO (con el mismo resultado):



Cuando se agota el hidrógeno, la estrella abandona SP y se convierte en una gigante roja (GR) en cuyo núcleo hay suficiente temperatura para que comience el proceso α . Se forman núcleos de masa múltiplo de cuatro (^8Be , ^{12}C , ^{16}O , ^{32}S) hasta llegar al grupo del ^{56}Fe al ir aumentando la temperatura (y poderse superar la barrera de Coulomb).

Figura 3.3. A) Diagrama de Hertzsprung-Russell. L es la luminosidad relativa y O, B, A, F, G, K, M (O *be a fine girl kiss me*), las clases espectrales. B) Evolución estelar según la masa (M. Gargaud *et al.*, 2006). Abundancia de los elementos (C).



Los elementos del grupo ^{56}Fe son los más estables de la Tabla Periódica (dejando a un lado los gases nobles) y sus transformaciones no liberan energía, con lo que sólo es posible la contracción gravitatoria de la estrella hasta alcanzar un estado degenerado. Si la masa es inferior al límite de Chandrasekhar ($1,4\ M_{\odot}$), la super GR se convierte en una enana blanca (EB) y una nebulosa anular. Si es superior, se desintegra como supernova (SN) dejando un residuo llamado estrella de neutrones (EN) o, si supera el límite de Landau-Oppenheimer-Volkoff ($3,1\ M_{\odot}$), alcanza el radio de Schwarzschild y se convierte en un agujero negro AN (Fig. 3.3 B).

En los estados degenerados ($\rho = 10^6\ \text{g cm}^{-3}$) y calientes ($10^9\ \text{K}$) se pueden dar el proceso e y la captura electrónica que originan el resto de los elementos.

En la Tabla 3.1 se muestra la abundancia relativa de la materia-energía del universo y de los bioelementos más importantes del Sistema Solar. En el espacio extrasolar hay dos regiones que se desvían de esta norma (V. Trimble, 1997): las estrellas ricas en elementos pesados ($\text{C}/\text{H} \gg 1$) y las gigantes rojas ($\text{C}/\text{O} > 1$).

Tabla 3.1. Abundancia relativa de la materia-energía del universo (A, H.J. Lehto, 2007) y de los bioelementos del Sistema Solar (B, adaptada de V. Trimble, 1997).

A) UNIVERSO OBSERVABLE			B) SISTEMA SOLAR (Si=1)	
MATERIA-ENERGÍA	NATURALEZA	%	ELEMENTO	ABUNDANCIA
Energía oscura	Energía del vacío	73	H	28.000
			O	23,8
Materia oscura	Partículas exóticas	23	C	10,1
			N	3,13
Materia bariónica	H y He	4	S	0,515
	Metales	0,04	P	0,0104

Los bioelementos (el “grupo CHNOPS”) son la materia prima para fabricar las

moléculas prebióticas (en el Sistema Solar o en cualquier otra parte) de la vida conocida (Cuadro 3.3).

Cuadro 3.3. Química del grupo CHNOPS.

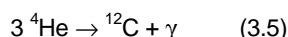
El grupo CHNOPS consta de elementos ligeros con electrones de valencia s, p y d que originan muchos tipos de orbitales y, por tanto, pueden generar una tremenda variedad de enlaces covalentes estables (entalpías de cientos de kJ mol^{-1}) y grupos funcionales. Admiten hibridaciones sp^3 , sp^3d y sp^3d^2 que posibilitan la construcción de moléculas tridimensionales. La química del grupo está ligada por los números de oxidación (Tabla 3.2).

Tabla 3.2. Ligaduras químicas del grupo CHNOPS.

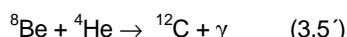
A) ESTRUCTURAS ATÓMICAS					
E	Z	ORBITALES ATÓMICOS	HIBRIDACIONES		
H	1	$1s^1$	-		
C	6	$1s^2 2s^2 2p^2$	sp, sp^2, sp^3		
N	7	$1s^2 2s^2 2p^3$	sp, sp^2, sp^3		
O	8	$1s^2 2s^2 2p^4$	sp^2, sp^3		
P	15	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^3$	sp^3, sp^3d, sp^3d^2		
S	32	$1s^2 2s^2 2p^6 3s^2 3p^4$	$sp^2, sp^3, sp^3d, sp^3d^2$		

B) COMPUESTOS					
Nº OX.	C	N	O	P	S
+6					$\text{SO}_3, \text{SO}_4^=$
+5		NO_3^-		$\text{PO}_4^=$	
+4	$\text{CO}_2, \text{HCO}_3^-, \text{CO}_3^=$	NO_2			$\text{SO}_2, \text{SO}_3^=$
+3	$-\text{COOH}$	$\text{NO}_2^-, \text{NO}^+$			
+2	$\text{CO}, -\text{CO}-, \text{HCOOH}$	NO			$\text{S}_2\text{O}_3^=$
+1	$-\text{CHO}, \equiv\text{COH}$	$\text{N}_2\text{O}, \text{NO}^+$			
0	$\text{C}_n, =\text{C}=, =\text{CHOH}, \text{HCHO}$	N_2	O_2	P_4	S_8
-1/2			$\text{O}_2\text{H}, \text{O}_2^-$		
-1	$\equiv\text{CH}, -\text{CH}_2\text{OH}$	NH_2OH	$\text{H}_2\text{O}_2, \text{O}_2^=, \text{HO}^\bullet$		
-2	$=\text{CH}_2, \text{CH}_3\text{OH}$	NH_2-NH_2	$\text{H}_2\text{O}, \text{OH}^-$		$\text{H}_2\text{S}, -\text{SH}$
-3	$-\text{CH}_3$	$\text{HCN}, \text{NH}_3, -\text{NH}_2$		PH_3	
-4	CH_4				

El elemento biogénico más importante es el ^{12}C . Su formación podría tener lugar a través un proceso 3α , una triple colisión de partículas α :



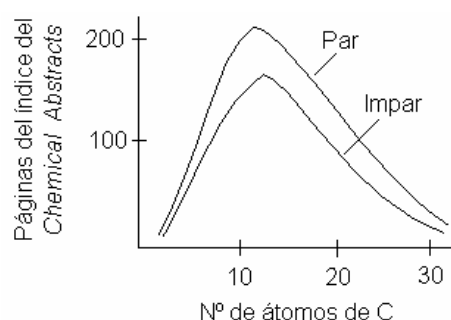
Como este proceso es muy improbable (en estrellas que no sean muy calientes), E.E. Salpeter sugirió en 1952 que la nucleosíntesis del ^{12}C tendría lugar en dos etapas: un proceso 2α origina ^8Be y al añadirse una nueva partícula α se forma ^{12}C :



Como la vida media del núcleo ^8Be es de 10^{-17} s, la colisión $^8\text{Be} + ^4\text{He}$ tiene que ocurrir en un intervalo de tiempo muy pequeño. F. Hoyle (1954) predijo que sería posible si entre ^4He , ^8Be y ^{12}C hubiera una resonancia $^{12}\text{C}^*$. Posteriormente se encontró que ésta tiene un 4% más energía (7,65 MeV) que la suma $^8\text{Be} + ^4\text{He}$ (7,36 MeV). Por tanto, si estos núcleos tienen la suficiente energía cinética (que depende de T), la reacción anterior es posible. Por otro lado, es una suerte (¿una coincidencia cósmica?) que la resonancia del $^{16}\text{O}^*$ (7,11 MeV) tenga un 1% menos energía que la suma $^{12}\text{C} + ^4\text{He}$ (7,16 MeV). Si fuera mayor, el ^{12}C se transformaría en ^{16}O y el carbono no abundaría. F. Hoyle esgrimió un argumento antrópico (Ver Cuadro 3.5): "Puesto que existimos, el ^{12}C ha de tener un nivel energético de 7,65 MeV".

La mejor manera de apreciar la versatilidad del C para formar moléculas es la representación de H.J. Morowitz (1968) que se indica en la Fig. 3.4. Hay que recordar que los HPL biológicos (como proteínas y ácidos nucleicos) tienen ¡muchos miles o millones de átomos de C!

Figura 3.4. Una idea del espacio químico de los compuestos carbonados.

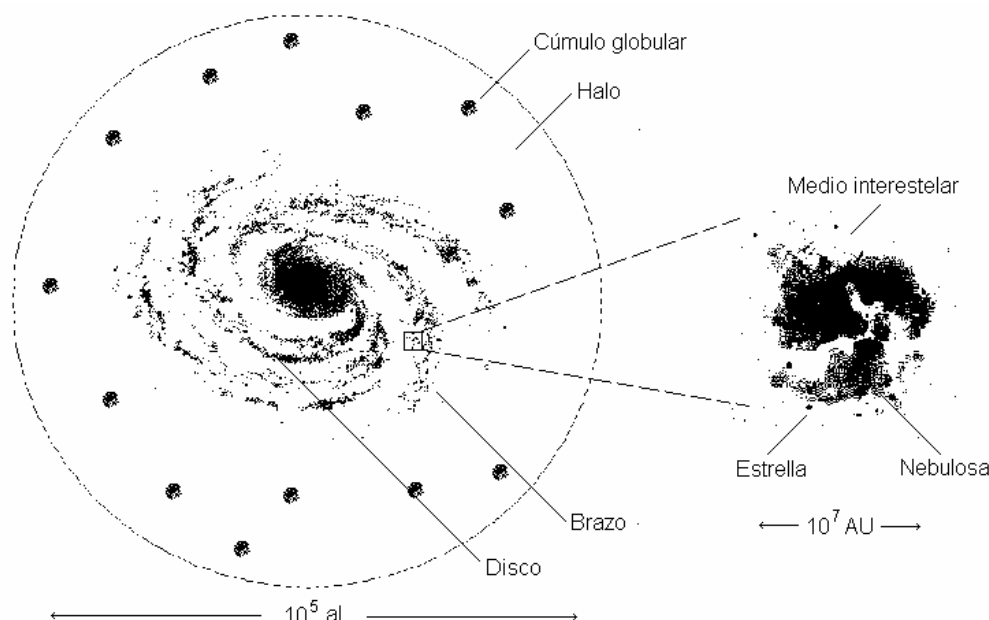


El carbono forma un nexo entre los elementos ligeros producidos en la nucleosíntesis primordial y los más pesados originados en la nucleosíntesis estelar o en las explosiones supernovas. Juega un papel activo en el ciclo de las estrellas, en la rica química interestelar y es el principal componente de la materia orgánica prebiótica del espacio (T. Henning y M. Schnaiter, 1998). El único elemento que puede hacer sombra al C es el Si. Piénsese en los silanos $(-\text{SiH}_2-)_n$, siliconas $[\text{Si}(\text{CH}_3)_2]_n$, silicatos $(\text{SiO}_4^{4-})_n$ y aluminosilicatos $(\text{SiAlO}_4^{3-})_n$. El laboratorio de la exploración espacial decidirá la cuestión de la “vida basada en Si” (D. Schulze-Makuch y L.N. Irwin, 2006).

II. ASTROQUÍMICA

J. Oró (1961) propuso la hipótesis de la “cosmoquímica orgánica” para indicar la presencia extraterrestre de cantidad de moléculas carbonadas, diversidad que refleja el amplio rango de condiciones en que se producen reacciones astroquímicas.

Figura 3.5. Estructura de una galaxia espiral típica.



En las galaxias (Fig. 3.5) existen tres regiones en las que se pueden producir

sustancias orgánicas (A.G. Tielens y S.B. Charnley, 1997; D.C.B. Whittet, 1997; W. M. Irvine, 1997).

1) Proximidades de la fotosfera de las estrellas AGB

La densidad de la fotosfera es suficientemente alta para asegurar el equilibrio termodinámico. La composición del gas está determinada por la razón C/O y la temperatura (2.000-3.500 K). La mayoría del carbono de la fotosfera de las gigantes rojas AGB está como CO y $\text{CH}\equiv\text{CH}$. Se cree que los procesos que convierten el acetileno en hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) y hollín son similares a los que tienen lugar en la fase gaseosa de la pirolisis de los hidrocarburos. En las efusiones de dichas estrellas se puede formar agua (cuando $\text{C/O} < 1$) o una gran cantidad de sustancias orgánicas (cuando $\text{C/O} > 1$), tanto sencillas (HCN, CN, CH_4 , C_2H_4 , CH_3CN , etc.) como complejas (carbenos, cianopoliinos, hidrocarburos de cadena larga, etc). En las efusiones de las estrellas masivas ricas en carbono ($\text{C/H} \gg 1$) se pueden dar reacciones de polimerización (fullerenos y hollín).

La fase gaseosa se condensa con la distancia para formar granos de polvo que son barridos por la presión de radiación a velocidades de $10\text{-}30 \text{ km x s}^{-1}$.

2) Medio interestelar (ISM)

Las bajas densidad y temperatura dictan el predominio de reacciones exotérmicas. Se pueden considerar dos regiones.

a) Medio difuso

La intensa fotólisis UV produce especies diatómicas. Se han identificado sin ambigüedad CN, CH y CH^+ pero en los núcleos de los granos de polvo (ISD) hay material condritico, silicatos e hidrocarburos aromáticos policíclicos.

b) Nubes interestelares densas (nubes moleculares, nebulosas)

En las nebulosas abundan los radicales, iones y moléculas enriquecidas en D, ^{13}C y ^{15}N formados en reacciones ión-molécula accionadas por rayos cósmicos. En los granos de polvo resulta notable que la mayoría de las moléculas sean carbonadas e insaturadas (a pesar del predominio del H_2). En las nebulosas se forman hielos (de agua, metano, amoníaco, dióxido de carbono, etc.) que por fotólisis UV y termocondensación dan lugar a multitud de sustancias prebióticas significativas. En las regiones criadoras de estrellas hay discos protoplanetarios (embriones de sistemas solares) con protoestrellas, protoplanetas, cometas y meteoritos.

En el gas interestelar se han identificado 135 especies (P. Thaddeus, 2006) por sus espectros vibracionales y rotacionales (bandas IR y radio) y, debido a la baja temperatura, las líneas obtenidas son de excelente calidad. Las especies astronómicas están formadas principalmente por los elementos biogénicos (HCNOS) aunque algunas contienen silicio o metales. Además de sustancias conocidas en los cuerpos condensados (planetas, cometas, meteoritos) existen especies exóticas muy reactivas como cadenas con enlaces simples y triples alternantes, radicales con uno o dos electrones de antienlace e iones moleculares. Existen unas misteriosas bandas interestelares difusas (DIB) que se han atribuido a PAH pero esta cuestión aún no se ha aclarado. Las dos moléculas triatómicas más abundantes son HCN y H_2O . A partir de ellas se origina formamida (HCONH_2) que junto con el ácido isocianico (HNCO) son las moléculas espaciales más frecuentes que contienen los elementos biogénicos más característicos.

Los medios interestelares criogénicos se simulan actualmente con análogos de polvo cósmico y se estudian las reacciones empleando arcos voltaicos, rayos moleculares cruzados y ablación con láser.

3.2. HABITABILIDAD

Es el conjunto de condiciones ambientales compatibles con la vida (Tabla 3.3).

Tabla 3.3. Parámetros de la habitabilidad (terrestre).
(S.H. Dole, 1972; C.S. Cockell, 2007).

PARÁMETRO	MICROORGANISMOS	SER HUMANO
Temperatura (°C)	<0 - 120	0 - 30
Radiación (krad)	400	$1-3 \times 10^{-2}$
Gravedad superficial (g)		0,68 - 1,5
pH	0 - 13	≈7
Presión (mbar)	<50 - >10 ⁴	7×10^2 - 5×10^3
Oxígeno (%)	0 - ≈100	15 - 25
Dióxido de carbono (%)	0 - 100	<1

En los microorganismos extremófilos (acidófilos, alcalófilos, termófilos, etc.), el margen de condiciones es muy amplio. Desde el punto de vista de la biogénesis terrestre parece lógico admitir que tales condiciones son las que han prevalecido en la Tierra desde la época de los primeros registros (serie de Isua, -3,75 Ga) en los que la relación isotópica $^{12}\text{C}/^{13}\text{C} > 1$ (Cuadro 3.4), propiciada por la actividad metabólica, permite suponer la existencia de sistemas biológicos.

Cuadro 3.4. Fraccionamiento isotópico y datación radiométrica.

Los átomos son una mezcla de isótopos radiactivos y estables con distintos núcleos (masas atómicas) e idénticas envolturas electrónicas (propiedades químicas) que pueden identificarse por espectrometría de masas.

A) FRACCIONAMIENTO ISOTÓPICO

Los procesos naturales fraccionan (desmezclan) los isótopos dependiendo de los mecanismos implicados. Unos dependen de la masa (MDF) y otros no (MIF) pero ambos provocan un desequilibrio en la distribución de la mezcla ($\delta^n\text{I}$) que puede cuantificarse por la expresión:

$$\delta^n\text{I} (\text{‰}) = \left\{ \left[\left(\frac{m\text{I}}{n\text{I}} \right)_{\text{muestra}} / \left(\frac{m\text{I}}{n\text{I}} \right)_{\text{estándar}} \right] - 1 \right\} \times 1000 \quad (3.6)$$

donde m y n son las masas atómicas de los isótopos pesado y ligero en el problema y un patrón.

- La fotólisis en fase gaseosa produce MIF (fraccionamiento termodinámico).
- Las reacciones químicas (geológicas o biológicas) producen MDF (fraccionamientos cinéticos). Por ejemplo, las moléculas H_2^{18}O se congelan más fácilmente que las H_2^{16}O y el oxígeno respirable queda enriquecido en $^{16}\text{O}_2$, con lo que los caparzones de los foraminíferos que hayan vivido en periodos fríos tendrán mayor proporción de este isótopo).

B) DATACIÓN RADIATIVA

Es un procedimiento para datar (asignar una fecha) absoluta o relativamente un acontecimiento. Como la velocidad a la que se desintegra un elemento radiactivo parental P^{R} en otros elementos hijos D (radiactivos D^{R} y no radiactivos D^{NR}) sigue una cinética de primer orden (Ver 5.2.II), se tiene $d[\text{P}]/dt = -\lambda[\text{P}]$ cuya solución es $[\text{P}] = [\text{P}_0] e^{-\lambda t}$, siendo $[\text{P}_0]$ la concentración inicial y λ la constante de desintegración (típica de cada radionúclido). Para que $[\text{P}_0]$ se reduzca a la mitad $\{[\text{P}_0]/2\}$, ha de transcurrir un tiempo llamado vida media del radionúclido $t_{1/2} = 0,693/\lambda$. Si la abundancia de los isótopos en la nebulosa protosolar es la relación isotópica primordial (RIP), t será:

$$t = 1/\lambda \{[(D^R)/(D^{NR})] - RIP\} / \{[(P^R)/(D^{NR})]\} \quad (3.7)$$

Se pueden usar dos tipos de isótopos radiactivos:

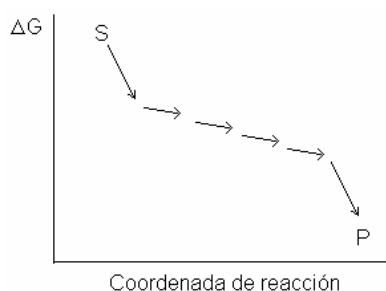
- a) Los P de larga vida media proporcionan una datación absoluta. Se usan los métodos ^{238}U - ^{206}Pb ($t_{1/2} = 4,47 \text{ Ga}$) y ^{147}Sm - ^{143}Nd ($t_{1/2} = 106 \text{ Ga}$). Para el primero se tiene $t = 1/1,64 \times 10^{-11} [\ln 1 + (^{206}\text{Pb})/(^{238}\text{U})]$.
- b) Los P de corta vida media (radiactividad extinguida) proporcionan una datación relativa. No se encuentran en RIP porque ya ha transcurrido mucho tiempo pero sí los D correspondientes.

La Unión Astronómica Internacional creó en 1982 la comisión 51 con el título de Bioastronomía (también llamada Exo/Astrobiología) con la finalidad de estudiar el origen, evolución y distribución de la vida en el universo (G. Horneck, 1995; J.E. Strick, 2004; C.F. Chyba y K.P. Hand, 2005). Según L. Billings *et al.* (2006) el objeto de estudio de esta ambiciosa disciplina comprende las áreas siguientes: a) Formación y evolución de estrellas y planetas. b) Detección y caracterización de planetas. c) Astrobiogeoquímica y el origen de la vida. d) Evolución y diversidad de la vida. e) Ciencia espacial. La Astrobiología extiende las fronteras de la investigación biológica al conjunto del universo (G. Horneck y P. Rettberg, 2007; L.J. Mix, 2010).

J. Oro *et al.* (1982) consideraron hasta veinticinco requisitos astronómicos, químicos, protobiológicos y evolutivos para la aparición de sistemas capaces de sobrevivir y reproducirse pero actualmente se piensa que hay muchos más (unos doscientos). S.A. Benner *et al.* (2004) han revisado las ligaduras fundamentales implícitas en la definición de vida propuesta por G.F. Joyce *et al.* (1994):

- a) La vida, dada su naturaleza dinámica, sólo es posible en campos de no equilibrio (gradientes). Éstos son las variaciones infinitesimales de magnitudes en el espacio.
- b) La individualización requiere una compartimentación de los gradientes (separación de fases).
- c) Las fases líquidas (disolventes) facilitan las reacciones (rutas metabólicas) del imprescindible andamiaje químico tridimensional (moléculas disueltas) en las condiciones de p, V y T en que pueden existir.
- d) La explotación del desequilibrio químico del ambiente es más económica cuando la transformación sustratos \rightarrow productos consta de etapas inicial y final de in-equilibrio y de etapa inicial reguladora (Fig. 3.6).

Figura 3.6. Patrón energético-metabólico de la vida universal.



La vida puede existir en fases gaseosa y sólida (dependiendo de p, T y V) y en fase líquida distinta a la acuosa (tanto polar como apolar). Las formas resultantes nos parecerían extrañas pero no pueden ser descartadas. La fase acuosa (273-373 K) exige solutos con -OH y cargas. Los grupos -OH del agua forman puentes de hi-

drógeno H...H (20 kJ mol⁻¹) responsables del efecto hidrofóbico (y la compartimentación por bicapas anfipáticas). Los grupos iminos C=N son hidrolizados a -NH₂ y carbonilo C=O. En medio acuoso los enlaces C-C (400 kJ mol⁻¹) pueden formarse por condensación aldólica pero es frecuente la desaminación (y el DNA debe repararse continuamente). Como se vé, el medio acuoso tiene tanto ventajas como inconvenientes y la vida ha tenido que explotarlas y circuitarlas.

La habitabilidad, está relacionada con el principio antrópico (Cuadro 3.5).

Cuadro 3.5. Principios copernicano y antrópico.

El principio copernicano considera los argumentos en favor de que la ubicación en el cosmos de los seres humanos es algo ordinario. El principio antrópico, por el contrario, considera los argumentos en favor de una ubicación excepcional.

A) PRINCIPIO COPERNICANO

Un corolario del principio cosmológico es el principio copernicano (también llamado de mediocridad o de indiferencia): la Tierra no ocupa una posición excepcional (central) en el universo. Aunque la jurisdicción natural de este principio es la astronómica, también tiene repercusiones cosmológicas, físicas, biológicas y filosóficas. Si la Vía Láctea, el Sistema Solar, la Tierra o los seres humanos fueran únicos en el universo, el principio copernicano sería falso. Todas estas cuestiones son muy debatidas pero algunas predicciones no se cumplen o, por el momento, parecen no cumplirse (Tabla 3.4). Es bastante razonable suponer que no ocupamos una posición central en el universo pero eso no significa que no sea privilegiada en algún sentido. Así, si algunas constantes físicas fundamentales tuvieran valores ligerísimamente distintos a los que muestran, el universo tendría unas características incompatibles con la vida. Si las fuerzas nucleares fueran menos intensas, el universo sólo contendría hidrógeno; si las fuerzas electromagnética y gravitatoria fueran más intensas, sólo habría enanas rojas. Este ajuste tan finísimo es considerado por algunos autores como un indicio en favor de un diseño o propósito, todo lo cual implica la existencia de un diseñador o demiurgo y una intencionalidad. Otros lo esgrimen como un indicio a favor de la existencia del multiverso (Ver Cuadro 9.1).

Tabla 3.4. Algunas predicciones del principio copernicano. (G. González y J.W. Richards, 2006).

ASTRONÓMICAS	
Como la Tierra no es excepcional, es probable que otros planetas tipo solar sean habitables	No-?
Como el Sistema Solar es típico, es de esperar que otros sistemas estelares sean parecidos	?
La ubicación del Sistema Solar en la Galaxia es típica	No
La Vía Láctea no es una galaxia excepcional	No
COSMOLÓGICA	
El universo es infinito en el espacio y el tiempo (eterno)	No
FÍSICA	
Las constantes no toman sus valores por algún diseño o con algún propósito especiales	?
FILOSÓFICA	
El <i>status</i> metafísico del ser humano es tan insignificante como su ubicación astronómica	?

B) PRINCIPIO ANTRÓPICO

Este principio fue denominado así por B. Carter (1974) pero ya había sido constatado hace veinticinco siglos por Protágoras (*Homo mensura*): "El hombre es la medida de todas las cosas que son y de todas las que no son". B. Carter formuló dos versiones del principio:

a) Versión débil: Lo que podemos esperar observar debe estar restringido por las condiciones necesarias para nuestra presencia como observadores.

b) Versión fuerte: Cualquier universo con observadores debe permitirlos.

Según G. González y J.W. Richards (2006), estos principios se han interpretado y reformulado con enunciados que van "desde lo trivial y tautológico hasta lo oscuro y extravagante". Aquí se exponen los ofrecidos por J.D. Barrow y F.J. Tipler (1986):

a) Principio antrópico débil (WAP): Los valores de las constantes físicas están restringidos por el requisito de que en el universo se pueda desarrollar vida inteligente (humana). Es un principio epistemológico de selección impuesto por el sesgo de observación y se opone al principio copernicano.

b) Principio antrópico fuerte (SAP): Para que exista un universo como el nuestro es necesario que haya un conjunto de universos (multiverso), cada uno con una colección distinta de constantes físicas, unas que permitan la aparición de vida inteligente y otras que la impidan.

c) Principio antrópico final (FAP): Una vez que en un universo ha surgido procesamiento de información inteligente, jamás desaparecerá.

Se ha discutido mucho la científicidad de las formulaciones (J.M. Alonso, 1989). Lo único que parece estar claro es WAP. La versión fuerte es denostada por algunos autores y alabada por otros. Al aceptar que nuestro universo no puede existir a menos que sea observado se sorte la idea de intencionalidad. G.L. Kane *et al.* (2002) han indicado que si la teoría de cuerdas es el enfoque correcto de la descripción de las leyes fundamentales nos encontramos en el comienzo del fin del principio antrópico.

La habitabilidad varía dramáticamente en el espacio y el tiempo. Dependiendo de las escalas consideradas, se habla de zonas habitables circunestelar (CHZ) y galáctica (GHZ) y de era cósmica habitable (CHA). Los modelos más estudiados son los CHZ referidos a estrellas de tipo solar con planetas parecidos a la Tierra pero, como ha indicado G. González (2005), deben incorporarse otros muchos procesos, algunos de los cuales son estocásticos. Los conceptos de zonas y era habitables están en su infancia y las conclusiones varían enormemente de unos autores a otros, por lo que sólo deben considerarse provisionalmente.

I. ZONAS HABITABLES

Según S.S. Huang (1959), una zona habitable circunestelar es la región en torno a una estrella donde pueden existir planetas con agua en estado líquido de modo continuado durante unos cuantos Ga. El rango de temperatura correspondiente es función de la luminosidad de la estrella y de la distancia del planeta a ella. La CHZ está demarcada por dos envolturas esféricas (caliente, donde los planetas pierden los océanos por evaporación y fotodisociación del agua, y fría, donde los océanos se congelan) centradas en una estrella de características apropiadas. Los procesos responsables del mantenimiento del agua en estado líquido en un planeta son: efecto invernadero, ciclo carbonato-silicato, circulaciones oceánica y atmosférica, mantos de hielo, tectónica de placas (y los procesos biológicos). Una zona habitable galáctica (G. González *et al.*, 2001) es una superficie toroidal “rota” coplanaria con el disco galáctico comprendida entre una región interna donde son frecuentes las explosiones de supernovas y una región externa pobre en metales. La rotura se debe a la intersección de dicha superficie con los brazos espirales. El concepto de GHZ está mucho peor definido que el de CHZ porque ninguno de los supuestos factores relevantes se pueden cuantificar de forma satisfactoria (N. Prantzos, 2006).

La zona habitable del Sistema Solar (0,95 a 1,37 UA) se basa en las dos consideraciones siguientes (J.F. Kasting, 1997; V. Smil, 2002):

a) Una radiación solar de 1,1 veces el valor actual ($1,4 \times 10^3 \text{ W m}^{-2}$) provoca la fotólisis del agua, con el consiguiente escape del hidrógeno.

b) Una baja temperatura promueve la disolución del CO₂ troposférico (con formación de carbonato) y el pequeño efecto invernadero no puede compensar la disminución de radiación solar.

Estos requisitos están determinados por condicionantes planetarios, estelares y galácticos:

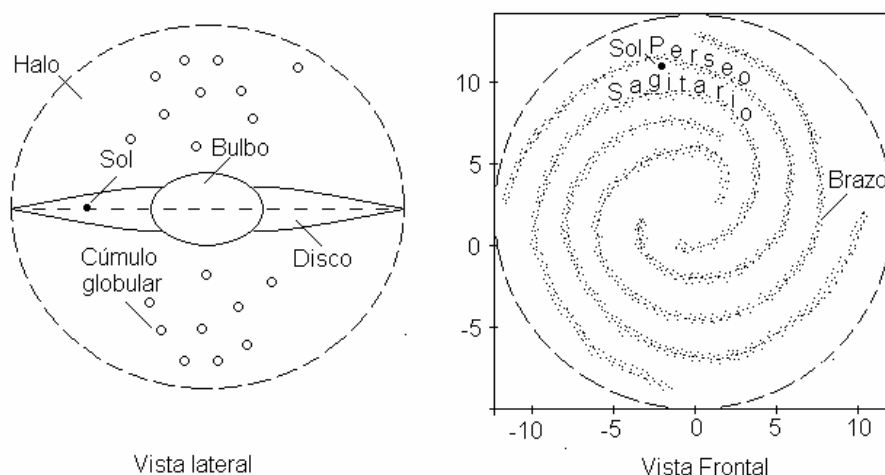
a) No existen criterios simples para determinar la estabilidad de un sistema planetario pero en general se puede afirmar que son tanto más estables cuanto mayor es el es-

paciado entre órbitas y menores son las masas y las excentricidades e inclinaciones orbitales (J.J. Lissauer, 1999). Las tres ligaduras planetarias más importantes son los parámetros orbitales (traslación, excentricidad, rotación e inclinación), la masa y composición del planeta porque de ellos depende la insolación, gravedad y topografía superficiales, presión y temperatura atmosféricas y flujo geotérmico.

Un planeta con la misma composición de la Tierra pero de menor radio tendría las siguientes características relacionadas con la habitabilidad:

- i) Menor densidad (por tener una presión interna más baja).
 - ii) Menor relación S/V. Se enfriaría más rápidamente y la mayor rigidez cortical se traduciría en menor reciclaje de su material.
 - iii) La consideración anterior unida a la menor gravedad superficial implicaría una topografía más accidentada.
 - iv) Más volátiles secuestrados en la corteza y mayor escape hacia el espacio extraplanetario. La menor presión atmosférica significaría un efecto invernadero más débil y una temperatura superficial más baja.
- b) La masa, metalicidad y sistema estelares condicionan el tiempo de permanencia en la secuencia principal, el espectro de radiación, la estabilidad de las órbitas y composición de los planetas asociados. Las estrellas masivas evolucionan con rapidez, las enanas radian en el infrarrojo y las dobles y múltiples desestabilizan las órbitas.
- c) El ambiente intragaláctico determina: i) los parámetros orbitales de la estrella (una pequeña excentricidad impide que la traslación la acerque al centro galáctico y una poca inclinación evita que cruce mucho el plano galáctico) y ii) la ausencia de regiones de alta densidad interestelar (nebulosas). Ambas características reducen el riesgo de ser afectada por explosiones de supernovas u otros fenómenos violentos.

Figura 3.7. Modelo de la Vía Láctea. Un pársec (pc) es el paralaje para el que un segundo de arco equivale a una unidad astronómica (AU), esto es, la distancia media Tierra-Sol ($1,5 \times 10^8$ km).



Hasta el momento no se ha encontrado vida en el Sistema Solar y muchos autores dudan de que pueda haberla. Esta cuestión es mucho más difícil de precisar a nivel galáctico. Se cree que las galaxias (Fig. 3.7) se forman “de dentro a fuera” a

partir de materia oscura fría. El modelo más simple considera sólo el disco y una velocidad de formación estelar (SFR) proporcional al inverso de la distancia galactocéntrica. Actualmente se sabe que más de 200 estrellas vecinas del Sol contienen planetas (exoplanetas) con masas comprendidas entre 0,03 y 18 veces la de Júpiter y distancias 0,03-6 AU. Estos valores pueden estar sesgados por efectos de observación (Cuadro 3.6). Si la distribución de masas es $dN/dM \propto M^{-1,1}$, los planetas parecidos a la Tierra podrían ser muy comunes.

Cuadro 3.6. Búsqueda de exoplanetas.

Existen dos métodos para buscar planetas extrasolares:

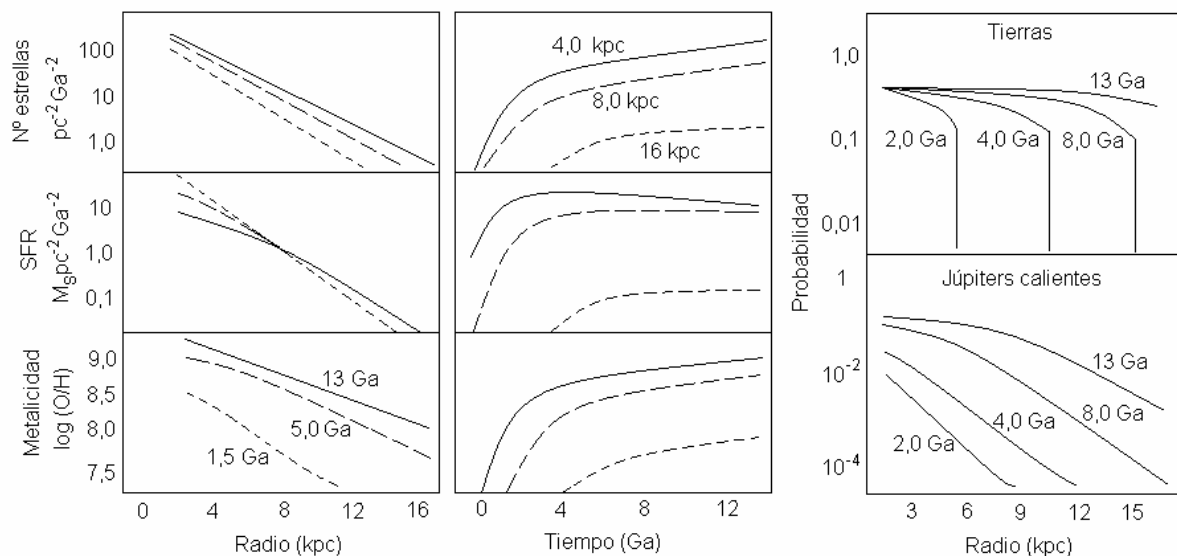
1) El tirón gravitatorio planeta-estrella produce un ligero tambaleo de la velocidad radial de ésta que provoca un cambio de la longitud de onda de la luz que permite estimar la masa del planeta. Estudiando el tránsito (paso del planeta delante de la estrella) se puede conocer el radio. Entonces se puede calcular la densidad y ver si se trata de un gigante gaseoso o de un pequeño planeta rocoso. La mayoría de los exoplanetas descubiertos hasta ahora son gigantes gaseosos que describen órbitas cercanas a las estrellas y no es probable que sean habitables.

2) Las misiones CAROT (ESA) y Kepler (NASA) se han diseñado para estudiar los exoplanetas rocosos empleando la técnica de la ampliación gravitatoria: si dos estrellas están alineadas con la línea de mira, la estrella anterior hace de lente de modo que permite ver un planeta que esté orbitando la estrella posterior.

Para saber si un planeta es habitable hay que estudiar su atmósfera. Esto puede lograrse restando al espectro luminoso de la estrella cuando el planeta está ocultado el espectro obtenido con el planeta en tránsito. Esta tarea podrá realizarla el telescopio espacial Spitzer. Según S. Gaudi "Hay muy buena probabilidad de que en nuestra generación pueda responderse la vieja pregunta ¿hay vida ahí fuera? (K. Sanderson, 2007).

Parece estar bien establecido que la SFR y la metalicidad disminuyen con la distancia al centro galáctico y que esta tendencia ha sido mayor en el pasado (Fig. 3.8). Algunos autores creen que la probabilidad de encontrar un ambiente favorable para la vida compleja es mayor en un anillo de unos pocos kpc de anchura que rodea al centro galáctico y que se va extendiendo hacia el exterior del disco a medida que evoluciona la Galaxia. Otros autores son mucho más excépticos e incluso han dado argumentos en favor de que la Tierra es un planeta "privilegiado".

Figura 3.8. Habitabilidad de la Vía Láctea según el modelo de N. Prantzos (2006).

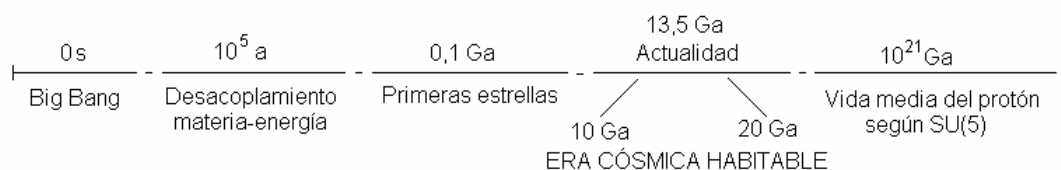


II. ERA CÓSMICA HABITABLE

De la misma manera que no todas las estrellas o galaxias son igualmente habitables, tampoco lo son todos los tiempos. Cuando se consideran la enorme cantidad de ligaduras que constriñen la habitabilidad espacial y su naturaleza dinámica se está reconociendo que la vida sólo es posible en un segmento del tiempo cosmológico. R. H. Dicke (1961) fue el primer autor en percatarse del aspecto temporal de la habitabilidad. Es evidente que la vida no pudo comenzar a formarse antes de que la nucleosíntesis estelar fabricara los “metales” de los precursores de las biomoléculas. El universo se ha ido haciendo habitable y parece razonable pensar que esta tendencia tendrá un límite porque la cantidad de radioisótopos de larga vida (^{40}K , ^{238}U y ^{232}Th tienen $t_{1/2}$ de 1,3, 4,5 y 14 Ga) está disminuyendo en relación con la cantidad de elementos estables y ello impone un tope para la formación de futuros planetas habitables, que ha sido estimado en menos de 10 Ga. El universo futuro estará dominado por estrellas de neutrones y agujeros negros y cualquier planeta que describa órbitas en torno a esos cuerpos no podrá ser habitable.

C.H. Lineweaver (2001) ha indicado que la habitabilidad es óptima en un estrecho rango de metalicidad (cuanto más metales posee una estrella mayor es la probabilidad de que albergue planetas gigantes pero éstos son hostiles para los planetas terrestres) que corresponde a un corto segmento del tiempo cosmológico.

Figura 3.9. Estimación de CHA.



C.C. King (1978, 2003) ha propuesto el término Biocosmología para indicar que el origen y evolución de la vida es un proceso interactivo consumado definido en la ruptura de simetría acaecida en el origen del universo. En la descripción biocosmológica se consideran tres épocas: prebiótica (evolución molecular), evolutiva (complejidad, caos, complementariedad) y acabada (consciencia).

3.3. VIDA EXTRATERRESTRE

Las creencias de la vida universal y de su eternidad (palingénesis) tienen raíces presocráticas (Anaxágoras, siglo V aC). Resulta sorprendente que no se hayan encontrado marcadores biogénicos o fósiles en los 20.000 meteoritos estudiados desde los años sesenta del siglo pasado a pesar de que algunos de los factores necesarios para la vida sí se encuentran presentes. Las misiones espaciales cercanas, a la Luna (Apollo) y Marte (Mariner y Viking), y las diseñadas para explorar las regiones alejadas del Sistema Solar (Voyager, Galileo), tampoco han aportado indicios de la existencia de vida en estos astros, aunque estos últimos apenas han sido estudiados. El telescopio espacial Hubble ha descubierto recientemente planetas extrasolares en las regiones de Orión, Pegasus, Osa Mayor y Virgo, pero no se han caracte-

rizado. El campo de la exploración espacial está prácticamente virgen. Por consiguiente, la visión más extendida, respaldada por el principio de economía, supone que la vida comenzó *de novo* en el lugar donde únicamente se sabe que existe, esto es, en el planeta Tierra. Incluso existen indicios basados en los análisis de las divergencias horizontal y vertical de las secuencias de los tRNA que llevan a pensar que la edad del código genético no es mayor que la del planeta (M. Eigen *et al.* 1989). Pese a todo ello, la posibilidad de vida extraterrestre no debe descartarse.

I. PANSPERMIA

S. Arrhenius (1884) propuso que la vida originada en un planeta puede viajar a través del espacio en semillas convenientemente protegidas e instalarse en otro (hipótesis de la panspermia). Autores distinguidos, como F. Hoyle y N.C. Wickramasinghe (1978) y F. Crick (1981), han dado argumentos en favor de un origen extraterrestre de la vida conocida. Es evidente que apelar a un origen cósmico no resuelve el problema de la biogénesis (A.I. Oparin, 1973) por lo que estas teorías han sido consideradas científicamente inútiles. No obstante, la hipótesis de la panspermia se ha ido reelaborando con el tiempo en el campo de la Bioastronomía. Desde el punto de vista lógico se supone que esta propagación debe resistir los procesos asociados al escape del planeta de partida, al transporte por el espacio y a la entrada en el planeta de destino (A. Brack *et al.*, 2001). La propagación puede ser interplanetaria o interestelar y dependiendo del agente de transporte se habla de litopanspermia (meteoritos, cometas), radiopanspermia (presión de radiación) y panspermia dirigida.

A) PANSPERMIA INTERPLANETARIA

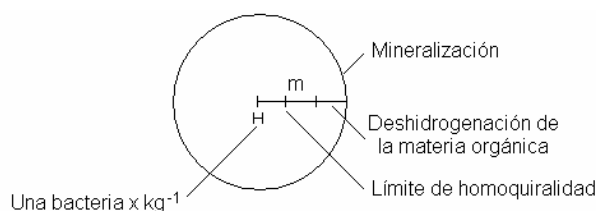
B.C. Clark *et al.* (1999) y B.C. Clark (2001) han comentado los aspectos del intercambio planetario de material bioactivo (PIBM) tanto en lo referente a la biogénesis como a las misiones espaciales. La probabilidad de transferencia P_{AB} del planeta A al B (distinta a P_{BA}) es el producto de las probabilidades de once factores relacionados con el lanzamiento (generalmente por eyección debida a impactos), transporte (generalmente a través de meteoritos) y la entrada y el “aterrizaje”.

Uno de los factores críticos es el tamaño del agente de transporte ya que:

- Los cuerpos pequeños carecen de atmósfera (ausencia de agua líquida y de efecto invernadero) y de procesos geofísicos internos.
- Los cuerpos de mayor tamaño ofrecen más protección contra los efectos letales debidos a las radiaciones ionizantes, vacío extremo y elevadas temperaturas.

Z.P. Zagorski (2007) ha indicado que un asteroide de 3 m de diámetro conteniendo el 0,1 % de esporas sometido durante 1 Ma a los efectos de la radiación interplanetaria mostraría la zonación indicada en la Fig. 3.10.

Figura 3.10. Efectos de la radiación en un asteroide conteniendo esporas.



Aunque la P_{AB} por impacto sea extraordinariamente baja, el enorme número de ellos que tuvo lugar en la época de la formación del Sistema Solar hace que el PIBM sea significativamente más probable (Ver 3.4.2).

B) PANSPERMIA INTERESTELAR

Según W. von Bloh *et al.* (2003), los sucesos de panspermia interestelar dependen de la densidad media de los sistemas estelares que contienen planetas habitables $[P(t)]$, que puede obtenerse a partir de la velocidad de formación de planetas parecidos a la Tierra (PFR) y de la probabilidad de que sean habitables (p_{hab}). Para encontrar PFR hay que estimar la velocidad de formación de estrellas (SFR) y la metalicidad μ (presencia de elementos químicos distintos de H y He):

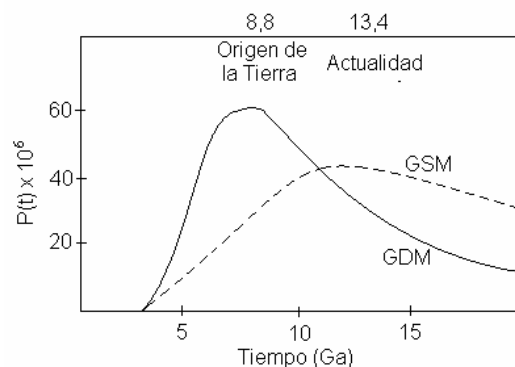
$$P(t) = k \text{ PFR } p_{hab} = k \text{ SFR } \mu \text{ } p_{hab} \quad (3.8)$$

La habitabilidad depende de la disponibilidad de agua que, a su vez, es una función de la temperatura del planeta:

$$T_p = (1 - A)^{1/4} T_s (r_s/2\alpha)^{1/2} \quad (3.9)$$

siendo T_p , A y α la temperatura, el albedo y distancia orbital del planeta y T_s y r_s la temperatura y radio de la estrella (F. Raulin-Cerceau *et al.*, 1998).

Figura 3.11. Estrellas con planetas habitables según los modelos GSM y GDM.



En la Fig. 3.11 se representa el número de sistemas estelares con planetas habitables según los modelos geostático (GSM) y geodinámico (GDM) que consideran diferentes duraciones de la biosfera. Hay fundadas razones para creer que los exoplanetas no son raros en el universo. Las observaciones parecen indicar que el espacio no es tan hostil para la vida como se creía hace poco.

3.3.2. BÚSQUEDA DE VIDA EXTRATERRESTRE

La búsqueda de vida “alienígena” siempre ha fascinado a los “terricolas” y en la actualidad se está convirtiendo en obsesión científica (“búsqueda desesperada” en palabras de B.W. Aldiss, 2001). J. Lovelock (1972) y J.F. Kasting (1997) han indicado que la atmósfera en desequilibrio gaseoso de un planeta es un fuerte indicio de vida.

Puesto que O_2 biótico/ O_2 abiótico $\cong 700$, las observaciones espectroscópicas de este gas (o del O_3) junto a las de CH_4 y/o N_2O , indicarían la presencia de vida. K.H. Nealson *et al.* (2002) incluyen en la búsqueda de vida extraterrestre un estudio de la complejidad estructural (escrutinio de las formas mediante tomografía computarizada de rayos X y análisis químico de su composición molecular) y otro de la energética (termodinámico = fuentes de energía y cinético = desequilibrio químico), amén de mantener una “mente abierta”. Los espectros Raman (emisión IR) de extremófilos (microorganismos capaces de vivir en condiciones extremas de pH, T, P y sales) terrestres pueden contribuir a la exploración de biomoléculas extraterrestres (S.E. Jorge Villar *et al.* 2005).

En principio parece más simple la búsqueda de vida avanzada (inteligencia extraterrestre, ETI) capaz de emplear técnicas radioeléctricas de comunicación. Por tal motivo comenzó el proyecto SETI (búsqueda de inteligencia extraterrestre). F. Drake (1961) propuso su ecuación para estimar el número de civilizaciones de la Vía Láctea:

$$R = N^* f_p n_e f_i f_c L \quad (3.10)$$

donde N^* es el número de estrellas de la Vía Láctea, f_p es la fracción de estrellas con sistemas planetarios, n_e es el número de planetas habitables (terrestres), f_i es el número de planetas habitados con vida orgánica, f_c es la fracción de ellos que tiene vida inteligente, f_c es la fracción de ellos con seres capaces de emplear una comunicación tecnológica y L es el tiempo medio de una civilización con capacidad de comunicar.

La ecuación de Drake contiene tres factores astronómicos, dos biológicos y dos sociológicos-ambientales y ha sido muy comentada y revisada. Aquí se consideran las dos posturas extremas.

La versión de S. Franck *et al.* (2001) se escribe:

$$N_C = E_{VL} PFR P_{hab} F_L F_C \delta \quad (3.10')$$

donde los tres factores astronómicos son los mismos de la ecuación original, F_L es el número de planetas con interacciones vida-ambiente a escala global (“hermanos de Gaia”), F_C es la fracción de hermanos de Gaia donde se ha desarrollado una civilización tecnificada y δ es el cociente vida media de la civilización/vida media de Gaia. Si la inteligencia es un resultado común de la evolución, F_C no puede ser muy pequeño. El término δ es particularmente problemático. La vida media de una civilización puede ser el tiempo que transcurre desde que sus habitantes descubren la radiación electromagnética hasta el que adquieren la capacidad de destrucción nuclear. Si este intervalo es de un siglo, δ debe ser muy pequeño ya que la vida media de Gaia es del orden de los Ga. “Suposiciones razonables” han permitido estimar que en la Vía Láctea puede haber medio millón de Gaia.

G. González y J.W. Richards (2006) han propuesto una versión que podría escribirse de la siguiente manera:

$$N = N^* 14 f_a 4 f_b 2_{sa} \quad (3.10'')$$

y que consta de quince términos astronómicos, cuatro biológicos y dos sociológico-

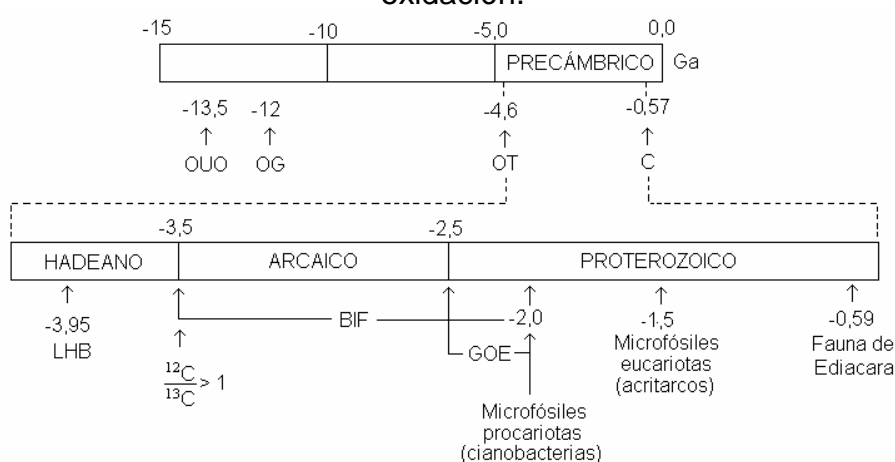
ambientales. La diferencia más importante con respecto a la ecuación (3.10') es la debida a los términos astronómicos y que tiene en cuenta conceptos que actualmente se cree que son importantes para la habitabilidad, como son CHZ, GHZ, sistemas solares con cinturón de asteroides, planetas gigantes externos, planetas con tectónica de placas, tierras con lunas, etc. Asignando una probabilidad del 10% para cada uno de los f_a , estos autores han estimado que el número de planetas habitables de la Vía Láctea es de 0,01 y creen que la probabilidad de que haya una sola civilización avanzada debe ser mucho menor de 1, "resultado interesante puesto que estamos nosotros". Los mismos autores son muy críticos con el proyecto SETI, si bien reconocen que gran parte de la financiación es privada y que la mayoría de estas investigaciones se desarrollan en un mundo libre.

La ecuación de Drake se refiere a la Vía Láctea. El espacio profundo desvelado por el telescopio Hubble contiene un enjambre de galaxias que distan 12 Gal. Existe una total ignorancia sobre su estado actual y, por tanto, si alguna de ellas se parece a la Vía Láctea.

4. DÓNDE Y CUÁNDO II. TIERRA

El origen de la vida terrestre está ligado a la evolución del Sistema Solar (Fig. 4.1). Éste se formó hace 4,6 Ga, fecha de comienzo (t_0) aproximadamente igual a la edad más antigua registrada por radiometría $^{207}\text{Pb}/^{206}\text{Pb}$ en una muestra del Sistema Solar (concretamente el meteorito de Allende, de $-4.568 \pm 0,4$ Ma). Las fechas se refieren al Presente (0,0 Ga), tomado como el año 1950. El Precámbrico es el periodo de tiempo geológico que abarca desde el comienzo de la formación de la Tierra (OT) hasta la fecha en que empiezan a abundar los fósiles (Cámbrico, C) y comprende tres eones (Hadeano, Arcaico/Arqueano y Proterozoico).

Figura 4.1. Cronología del Precámbrico enmarcada en la historia del universo observable (O). O-UO y O-G son los orígenes del universo y la Galaxia. LHB= Último gran bombardeo. BIF = formaciones de hierro en bandas. GOE = Evento de la gran oxidación.



4.1. SISTEMA SOLAR

Sistema gravitatorio de 40 AU con el Sol central (99 % de la masa) y un conjunto de componentes mayoritarios (planetas y satélites) y minoritarios (cometas, asteroides, meteoritos y polvo ISD) con la mayoría de la cantidad de rotación (Cuadro 4.1).

Cuadro 4.1. Componentes del Sistema Solar. 1 año-luz (al) = $6,6 \times 10^4$ UA = 10 Tm.

SOL

Estrella de tipo G localizada en el brazo de Orión de la galaxia espiral Vía Láctea, que con una veintena de otras (Andrómeda, Nubes de Magallanes, etc.), pertenecen al cúmulo galáctico llamado Grupo Local. La masa solar (M_s) se emplea en Astrofísica como unidad de masa ($M_s = 2 \times 10^{33}$ g) y se puede calcular por la ley de la gravitación universal ($GM_s M_T / r^2 = M_T \omega^2 r$). Como el radio determinado a partir de la órbita terrestre es $R_s = 7 \times 10^8$ m, su densidad es $\rho_s = 1,4$ g cm³. El Sol se compone fundamentalmente de H y He. Desde el centro a la superficie existe un gradiente cóncavo de temperatura que va desde $1,6 \times 10^7$ en el centro a 6×10^3 K en la superficie. El Sol irradia de forma parecida a un cuerpo negro de 6.000 K. De los $6,4 \times 10^7$ W m⁻² emitidos (actualmente), $1,36 \times 10^3$ W m⁻² = $5,48 \times 10^{24}$ J año⁻¹ = $8,4$ J min⁻¹ cm⁻², alcanzan las capas altas de la atmósfera terrestre ("constante solar" J_0). Esa es la energía impulsa prácticamente toda la biosfera y toda la geodinámica externa.

PLANETAS

Cuerpos sometidos directamente al campo gravitatorio del Sol. Todos excepto Plutón (que actualmente no se considera planeta) describen órbitas casi circulares en el plano ecuatorial del Sol con periodos de translación proporcionales a su distancia (dada aproximadamente por la ley de Titius-Bode) a éste. Rotan en el mismo sentido que lo hace el Sol. Los planetas internos o terrestres (Mercurio, Venus, Tierra, Marte) son pequeños y rocosos

(metales, silicatos y pocos gases). Los planetas externos (Júpiter, Saturno, Urano, Neptuno) son cien veces mayores y gaseosos (>98 % de H y He). A excepción de Mercurio y Venus todos los demás tienen satélites.

COMETAS

Planetesimales supervivientes procedentes del cinturón de Kuiper (KBO) y de la nube de Oort que al ser perturbados por estrellas vecinas describen órbitas muy excéntricas que los acercan al Sol y después de varios cientos de pases acaban evaporándose ("lluvias de estrellas"). La población de Kuiper está un poco más lejos de la órbita de Neptuno (Plutón pertenece a ella) y la de Oort está mucho más alejada, aunque se cree que primitivamente se hallaba cerca de Neptuno y Urano pero fue despedida cuando se formaron los planetas gigantes. Los cometas constan de una cabeza con el núcleo y una coma en sentido opuesto al Sol. Los núcleos ("bolas de nieve sucia") contienen una muestra del material (hielos y polvo) prenebular periférico.

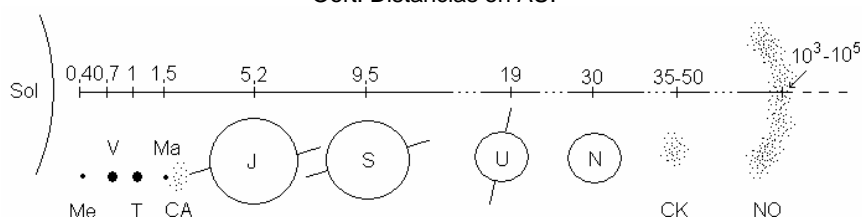
ASTEROIDES

Planetesimales procedentes del cinturón de asteroides (entre las órbitas de Marte y Júpiter) formados por materiales rocosos originales y modificados del medio interestelar o producidos en la nebulosa solar.

METEORITOS

Agregados de material no volátil procedente de las regiones internas de la nebulosa solar (<4-5 UA) de naturaleza primaria (cometaria o asteroidea) o secundaria (planetaria). El material puede ser condrítico (sin diferenciar) o acondrítico (subproductos de la diferenciación planetaria). Cuando entran en la atmósfera se calientan y, según el tamaño, se frenan o no y se desintegran o impactan con la superficie (de un planeta o satélite). El tamaño varía entre μm y m o más. Cada año caen a la Tierra 20.000 Tm de polvo y 10 Tm de guijarros.

Figura 4.2. Estructura radial del Sistema Solar. CA=Cinturón de asteroides; CK= Cinturón de Kuiper; NO= Nube de Oort. Distancias en AU.



Los modelos de formación del Sistema Solar (*Little Bang*) derivan de la hipótesis de Kant-Laplace (T. Encrenaz y J.P. Bibring, 1991; M.J. Gaffey, 1997) y se basan en principios dinámicos, observaciones de las regiones criadoras de estrellas (nebulosas), en la composición de los cuerpos fósiles preplanetarios (cometas y asteroides) y simulaciones. Las emisiones no fotosféricas procedentes de estrellas jóvenes T-Tauri permiten inferir la existencia de discos protoplanetarios con el potencial de formar planetas. El Telescopio Espacial Hubble ha fotografiado los primeros en ser descubiertos en la región celeste de Orión (D.W. Koerner, 1997).

T. Montmerle y J-C. Augereau (2006) distinguen las fases estelar (1 Ma), discal (10 Ma) y telúrica (100 Ma) en la formación del Sistema Solar. En los modelos (Cuadro 4.2) se parte de una nebulosa fría de forma irregular de 1-10 al, masa $10^4 M_S$ (para que la gravedad provoque una contracción se requiere una masa inicial $\geq 100 M_S$) y formada por H y He primordiales, que hace 5×10^9 años fue inyectada con el material procedente de la explosión de una supernova o de otras estrellas (con elementos metálicos). El colapso requiere que el calor generado se pierda rápidamente.

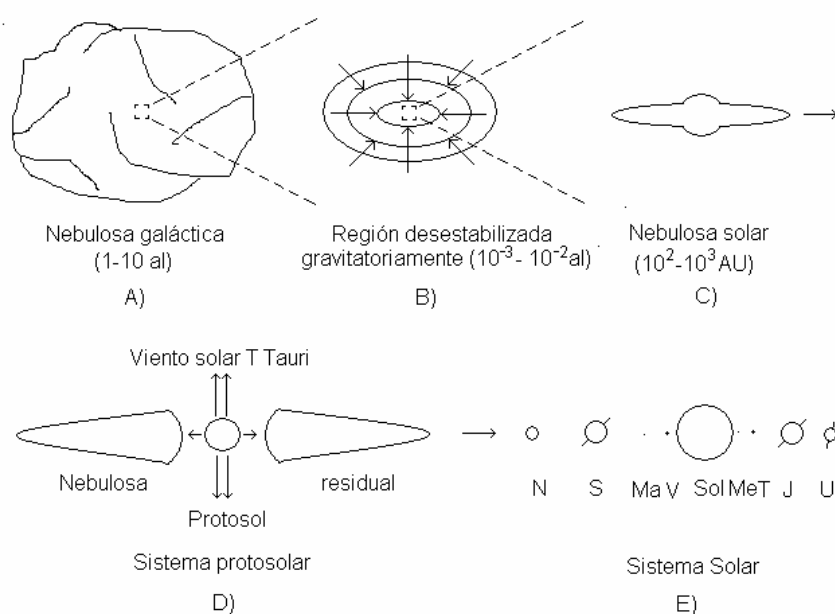
Cuadro 4.2. Formación del Sistema Solar.

El movimiento aleatorio de las partículas genera turbulencias que confieren momento angular. Si la nebulosa o una porción de la misma alcanza una densidad crítica, se vuelve gravitatoriamente inestable y comienza a colapsar. Durante la contracción, la velocidad de rotación aumenta en un factor de 10^8 . Como las estrellas no giran tan rápidamente, hay que suponer que en algún momento del proceso de formación hay una transferencia del mo-

mento angular (formación de sistemas planetarios, pérdida de masa o rotación alrededor de un cúmulo estelar). De la ecuación del movimiento de una partícula superficial perteneciente a una esfera de polvo de masa M y radio R ($d^2R/dt^2 = -GM/R^2$) se calcula que el colapso gravitatorio sería rapidísimo [$t_0 = (\pi/2)(R^3/2GM)^{1/2}$] de no ser impedido por la presión de radiación que va apareciendo.

Las simulaciones indican que la mayoría del material se acumula rápidamente en un disco de 100-1000 AU y de grosor no despreciable con una protuberancia central en la que se produce el fenómeno de acreción-eyeción, caracterizado por la autogravitación y las pérdidas de masa y momento angular por emisión de llamaradas y rayos X. La intensa radiación (típica de las estrellas jóvenes T Tauri) crea gradientes radiales, decrecientes de temperatura y densidad y creciente de ionización (el espesor del disco en el centro apantalla la radiación).

Figura 4.3. Fases de la evolución del Sistema Solar.



Los gases se enfrían lentamente y se solidifican siguiendo un orden dependiente de la relación C/O. Para valores cercanos a 1, se condensan en primer lugar los carburos y para valores de 0,5, los óxidos. Los granos de $1 \mu\text{m}$ formados migran al plano ecuatorial y chocan frecuentemente unos con otros a velocidades inferiores a 100 m s^{-1} , creciendo hasta adquirir tamaños cada vez más grandes (planetesimales-planetoides). Nuevos choques crean acúmulos fractales tanto más ricos en metales, óxidos y silicatos cuanto más cerca del protosol y más ricos en gases (hidrógeno, metano, amoníaco), cuanto más alejados. Debido a que el crecimiento por acreción es un proceso desbocado, en primer lugar se forman los planetas externos y finalmente, los internos.

Los condritos carbonosos y los cometas proporcionan un registro único de la evolución química prebiótica (Cuadro 4.3).

Cuadro 4.3. Cuerpos fósiles del Sistema Solar.

A) CONDRITOS CARBONOSOS (CC)

Son fragmentos de asteroides y constituyen un grupo de litometeoritos primitivos raros (hay registrados 37). Constan de una matriz de grano fino rica en volátiles y minerales estables a baja temperatura y cóndrulos e inclusiones. Los cóndrulos (70-80% del volumen) son cuerpos esféricos formados por olivino, piroxenos, metales y sulfuros. Las inclusiones son cuerpos irregulares ricos en calcio y aluminio (CAI). Cóndrulos y CAI se han formado en la nebulosa solar mediante procesos de alta temperatura (evaporación, fusión, etc.). La composición general es parecida a la del Sistema Solar (aunque con un defecto de elementos volátiles). Contienen sustancias carbonadas insolubles (granos interestelares y macromoléculas orgánicas) y solubles (carbonatos y micromoléculas orgánicas). Las macromoléculas orgánicas insolubles están poco caracterizadas (querógenos) pero las micromoléculas orgánicas han sido sometidas a concienzudos análisis (sobre todo en el meteorito de Murchison). La conclusión principal es que tienen un inventario de micromoléculas (Tabla 4.1) que en algunos aspectos se parece al de las biomoléculas terrestres (hay un exceso de selección enantiomérica del 15 % para los α -metil- α -aminoácidos, compuestos raros de la biosfera) y en otros se parece al de una síntesis abiótica al azar.

(unos 70 aminoácidos, la mayoría ramificados, en comparación con los 20 L- α - aminoácidos proteínogénicos terrestres).

Tabla 4.1. Composición del meteorito de Murchison (S. Pizzarello, 2007).

MATERIAL OGÁNICO INSOLUBLE (>99 %)			COMP. OGÁNICOS SOLUBLES (<1 %)		
GRUPO	%	TIPOS	GRUPO	ppm	TIPOS
Macromolecular	80	$C_{100}H_{71}O_{12}N_3S_2$	Hidrocarburos alifáticos	>35	140
			Hidrocarburos aromáticos	2	87
			Hidrocarburos polares	<120	10
Estructuralmente diferenciado (cóndrulos)	≈ 10	Desde grafito hasta moléculas carbonadas con varios puntos % de O, N y S	Ácidos carboxílicos	>300	48
			Aminoácidos	60	74
			Hidroxiácidos	15	38
			Ácidos dicarboxílicos	>30	44
			Dicarboximidas	>50	2
Compuestos liberados en condiciones hidrotermales	≈ 10	Ác. Dicarboxílicos C_3 - C_{17} y piridinas	Ácidos piridín-carboxílicos	>7	7
			Ácidos sulfónicos	67	4
			Ácidos fosfónicos	2	4
			Heterociclos nitrogenados	7	31
Granos interestelares	ppm	Grafito, diamante, fullerenos, SiC, Si_3N_4	Aminas	13	20
			Amidas	n.d.	27
			Polioles	30	19
			Iminoácidos	n.d.	10

Se cree que el origen de estas sustancias es doble: una síntesis del tipo Fisher-Trops producida en las nebulosas frías a partir de gases sencillos (CO , H_2 , NH_3) y otra de tipo planetario producida en la atmósfera o hidrosfera a partir de sustancias más complejas (hidrocarburos, aldehídos, cianuro). En este escenario “colaborador” (S. Pizzarello, 2004), el material exógeno habría proporcionado la chispa para la evolución del material homóquiral del mundo del preRNA.

B) COMETAS

En el verano de 2005 tuvo lugar el experimento *Deep Impact*. El cometa 9P/Tempel 1 del cinturón de Kuiper fue bombardeado con un impactor de unos 370 kg con objeto de estudiar la estructura y composición del núcleo. Este cometa tiene cráteres de impacto y una estructura zonada que sugiere la amalgama de dos o más piezas. Posee la densidad del hielo poroso y el análisis del cono de detritos ha revelado la presencia de agua, polvo rico en silicatos y moléculas orgánicas (Figura 4.4 y Tabla 4.2). La composición general es similar a la de los cometas de la nube de Oort (como el Halley), lo que parece indicar un origen común de los cometas.

Figura 4.4. Moléculas orgánicas de 9P/Tempel 1 según M.F. A’Hearn *et al.* (2005).

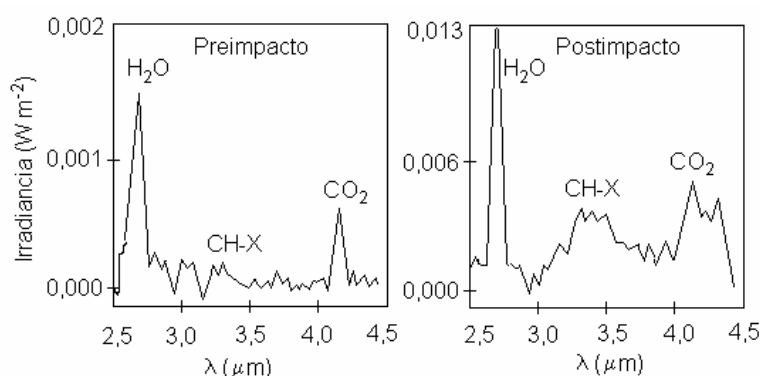


Tabla 4.2. Moléculas orgánicas de 9P/Tempel 1 según M.J. Mumma *et al.* (2005).

HC-X ($H_2O=100$)						
	C_2H_6	HCN	CH_3OH	CO	CH_4	C_2H_2
Preimpacto	0,194	0,18	1,32	-	-	-
Postimpacto	0,353	0,21	0,99	4,3	0,54	0,13

Las propiedades del universo observable (y, por tanto, las del Sistema Solar) han de ser consistentes con la evolución de la vida (inteligente) basada en el carbono (principio antrópico débil, WAP). Éste se invoca para explicar fenómenos y coincidencias improbables que, en lo que respecta al Sistema Solar, son:

- i) La vida sólo es posible en las galaxias espirales (como la Vía Láctea).
- ii) La localización de las estrellas (solares) formadoras de vida han de estar cerca del círculo de corrotación galáctico (velocidad de rotación galáctica media=velocidad de rotación estelar) para minimizar la probabilidad de que sus órbitas crucen los brazos.
- iii) La metalicidad estelar ha de ser alta y su luminosidad muy estable.
- iv) Ha de haber planetas gigantes (gaseosos) alejados de la estrella (hecho inusual en los exoplanetas) para proteger de impactos a los internos (rocosos).

Las probabilidades de todas estas características (p_C) deben satisfacer:

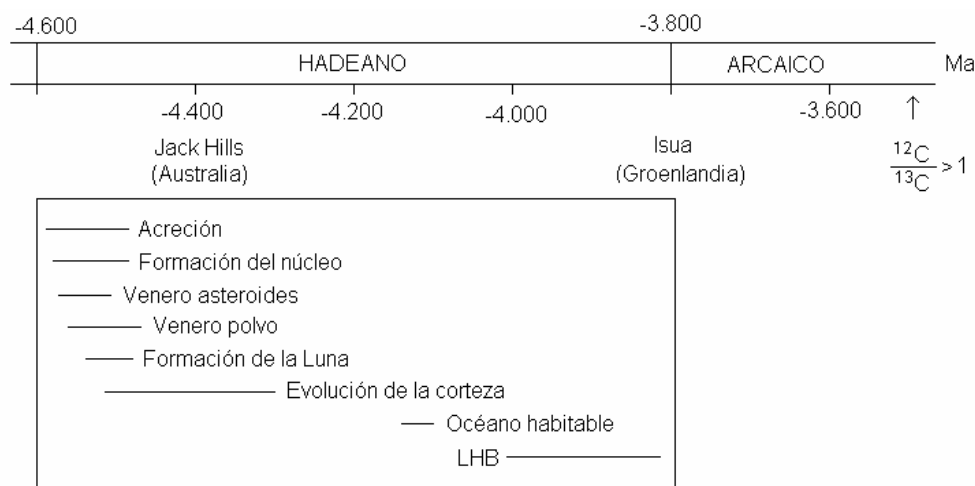
$$p_C > p_{V(0)}/p_{V(C)} \quad (4.1)$$

donde $p_{V(0)}$ y $p_{V(C)}$ son las probabilidades de que se desarrolle la vida (inteligente) en ausencia o en presencia de C.

4.2. TIERRA

La Tierra se formó durante el Hadeano (Fig. 4.5) por acreción planetesimal y experimentó la diferenciación geoquímica primaria (Fig. 4.6.A) que condujo a la zonación fundamental actual (Fig. 4.6.B) revelada por los estudios sismológicos.

Figura 4.5. Cronología y acontecimientos notables del Hadeano (D.L. Pinti, 2006).



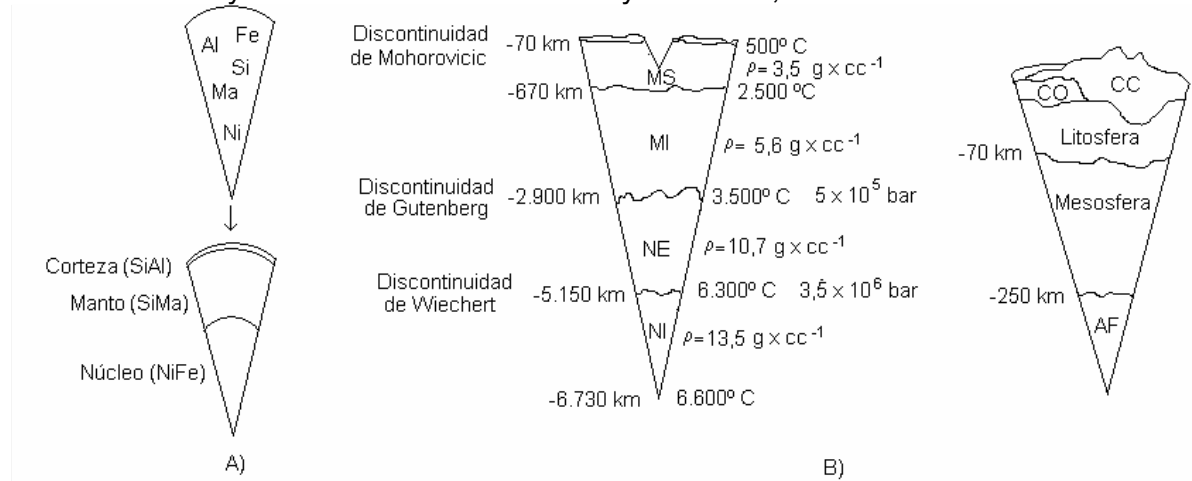
4.2.1. FORMACIÓN

La Tierra es más rica en los isótopos pesados y raros D, ^{15}N y ^{22}Ne que el Sol (y la supuesta nebulosa protosolar) y más pobre en volátiles que los planetas gigantes y cometas. Por ello se cree que se formó a partir de los planetesimales cercanos (ricos en silicatos y metales) al embrión terrestre (prototierra) y que, al adquirir tamaño suficiente, atrajo a otros más distantes (ricos en volátiles) del primitivo Sistema Solar.

Son posibles dos modelos de acreción (J.F Kasting y D. Katling, 2003).

a) La acreción fría postula que la prototierra se formó lentamente a partir de material condritico local relativamente pequeño, rico en silicatos y metales. Al alcanzar suficiente tamaño, el calor generado por la desintegración radiactiva de los radioelementos produjo un aumento de la temperatura que condujo a la diferenciación geoquímica primaria: gases y silicatos superficiales y metales y sulfuros en el interior (Fig. 3.6 A). La atmósfera y la hidrosfera se formarían principalmente por desgasificación volcánica de los gases atrapados en la geosfera. Los gases habrían sido fuertemente reductores hasta que se formara el núcleo.

Figura 4.6. Diferenciación geoquímica primaria (A). Estructura general de la Tierra (B). CO y CC = cortezas continental y oceánica; AF = astenosfera.



b) La acreción caliente postula que la prototierra se formó rápidamente por choques de grandes cuerpos (cientos-miles de km de diámetro) durante el periodo denominado Gran Bombardeo (HB) y, por tanto, estuvo caliente desde los comienzos. La diferenciación geoquímica fue un proceso rápido y la atmósfera e hidrosfera se formaron muy al principio tanto por desgasificación de la geosfera como por gasificación aportada por los impactores. Los gases habrían sido medianamente reductores.

Existen indicios en favor de la acreción caliente:

- i) Los planetesimales grandes son cuerpos diferenciados con núcleos fundidos y las ondas de choque generadas por los impactos fundirían la prototierra.
- ii) Los planetesimales externos ricos en volátiles producirían una espesa atmósfera (efecto invernadero) enriquecida en isótopos que escasean en la geosfera.
- iii) La formación violenta de la Tierra explica el origen de la Luna. Como las rocas lunares más antiguas tienen una edad de -4.5 Ga, se cree que el satélite terrestre se formó por la acreción de los detritos generados por la ¡colisión de un impactor del tamaño de Marte! (S.R. Taylor, 1992). Este acontecimiento ha tenido importantes repercusiones con relación a la biogénesis terrestre (C.R. Benn, 2001):
 - α) Estabilización de la inclinación del eje de rotación y, consiguientemente, disminución de las edades glaciales. Aunque esto no sea crucial para el origen de la vida, sí lo es para la evolución de la vida en tierra firme.
 - β) Formación de un océano magmático de 1000 km de profundidad que eliminaría la primitiva y espesa atmósfera.
 - γ) El fuerte campo magnético (que desvía los rayos cósmicos) no es el que corresponde a un cuerpo con el momento angular de la Tierra. Se cree que se debe al prolongado calentamiento del núcleo después del impacto que formó la Luna.

δ) La Luna primitiva describía órbitas cercanas al límite de Roche (a 40.000 km de la Tierra). Como su órbita actual se halla a 400.000 km, las mareas que ejercía tuvieron que ser 1.000 veces más intensas que las actuales, con los correspondientes efectos erosivos y, lo que es más importante, una mayor superficie sometida a ciclos de encharcamiento-desecación.

Se ha sugerido que hay un nexo Luna-vida y (3.11) se puede reescribir como:

$$p_L > p_{V(0)}/p_{V(L)} \quad (4.1')$$

¿Indican las grandes lunas de planetas extrasolares la presencia de vida?

Las condiciones ambientales propicias para el desarrollo de los primeros sistemas vivos están constreñidas por complejas interacciones entre la Tierra primitiva y el resto del Sistema Solar y entre los subsistemas terrestres (geosfera-hidrosfera-atmósfera). Por tanto, para que la Tierra se hiciera habitable hubo de estabilizarse tanto astronómica como geoquímicamente.

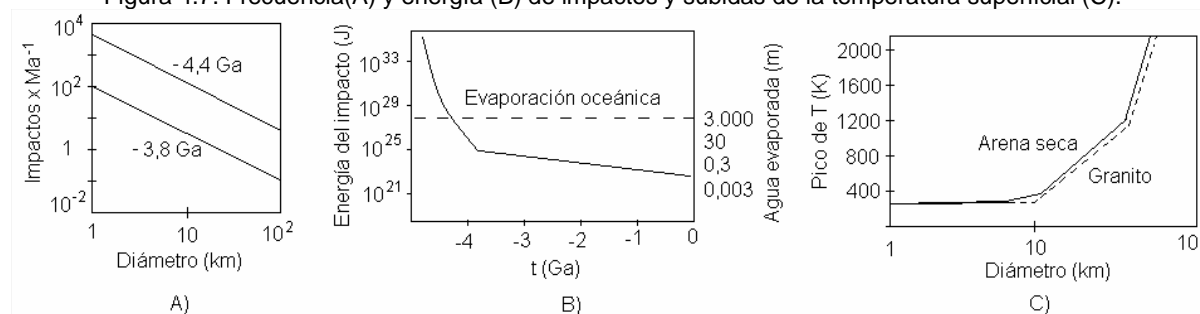
I. LIGADURAS ASTRONÓMICAS

En ambos modelos de acreción se llega a un momento en que cesan los frecuentes impactos y el sistema se estabiliza. Esta época se denomina final del gran bombardeo (LHB) y puede deducirse por el estudio de los cráteres lunares (dado que los terrestres han sido erosionados). La mayoría de los cráteres lunares superiores a 30 km se produjeron entre -3,95 y -3,85 Ga (transición Hadeano-Arqueano). Si se supone que también fue el caso para la Tierra, en ésta época tuvo que existir una temperatura más que suficiente para la esterilización total. El estudio de los cráteres lunares y de los impactos meteoríticos (Cuadro 4.4) también permite realizar estimaciones de la temperatura superficial terrestre primitiva y de los efectos biológicos (J.R. Lyons y A.R. Vasavada, 1999).

Cuadro 4.4. Impactos meteoríticos y temperatura terrestre.

Se ha calculado que los impactores de varios cientos de kilómetros de diámetro vaporizan los silicatos a unos 2.000 K y esterilizan completamente la superficie terrestre pero los de 10-30 km producen diversos grados de calentamiento que podrían haber tenido significado prebiótico. Los impactores que forman cráteres con diámetros superiores a 1 km son muy poco frenados por la atmósfera, llegan a la superficie a velocidad cósmica ($10\text{-}30 \text{ km s}^{-1}$) y producen eyecciones de vapores (90%) y sólidos (10%) cuya masa viene dada por $M_v = 2M_i (v_i/2u_v)^{2-\chi}$, donde M_i es la masa del impactor, v_i es la velocidad de impacto, u_v es la velocidad postimpacto mínima requerida para la vaporización y χ es la fracción de la energía interna conferida por el impacto que permanece en el material.

Figura 4.7. Frecuencia(A) y energía (B) de impactos y subidas de la temperatura superficial (C).



Un impactor de 10 km (como el que chocó contra Yucatán en la frontera Cretácico-Triásico) a 14 km s^{-1} produce una masa de vapores de $2,6 \times 10^{18} \text{ g}$ que se depositan globalmente en un estrato de 0,17 cm de espesor y una densidad de 3 g cm^{-3} . La condensación de las eyecciones genera partículas que reentran en la

atmósfera en forma de estrellas fugaces a unos 10 km s^{-1} produciendo calentamiento y ablación. De la ecuación del flujo energético se pueden hacer estimaciones de la temperatura superficial.

C.S. Cockell (2006) ha indicado que los cráteres de impacto hadeanos podrían haber inducido la formación de reactores hidrotermales apropiados para el establecimiento de la química prebiótica.

La estabilización astronómica de la Tierra es un concepto relativo. Registros geológicos bien documentados de diversa índole indican que la historia del planeta ha estado jalonada por catástrofes estocásticas y cíclicas.

a) Las primeras están causadas principalmente por impactores y sus repercusiones pueden ser muy variadas (Tabla 4.3).

Tabla 4.3. Impactores y efectos sobre la Tierra (J.J. Lissauer, 1999).

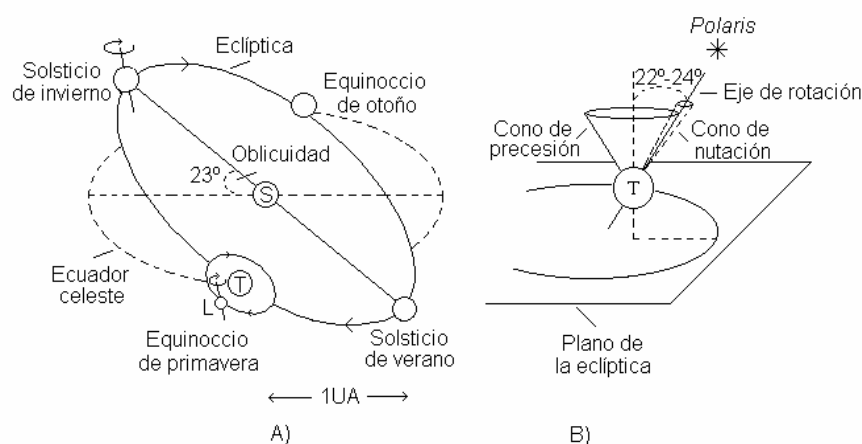
TAMAÑO (km)	SUCESO	EFFECTOS GEOLÓGICOS	EFFECTOS BIO/PREBIÓTICOS
2.000	Luna (-4,45 Ga)	Fusión total	Eliminación de los volátiles
700	Plutón (-4,3 Ga)	Fusión cortical	Eliminación de la vida
200	4 Vesta (-4 Ga)	Vaporización oceánica	Supervivencia bajo tierra
70	Quirón (-3,8 Ga)	Vaporización de los 100 m superficiales del océano	Eliminación de la fotosíntesis
30	Hale-Bopp (-2 Ga)	Calentamiento de la superficie a 1000°C	Cauterización de los continentes Destrucción de los precursores
18-30		Calentamiento de la superficie a $600\text{-}1000^{\circ}\text{C}$	Descomposición a CO_2 , CH_4 , H_2O , etc. de los compuestos orgánicos
18-23		Calentamiento de la superficie a 600°C	Vaporización de los compuestos orgánicos
10-15		Calentamiento de la superficie a $170\text{-}210^{\circ}\text{C}$	Posible síntesis de péptidos
10	Impactor K/T (-65 Ma)	Fuegos, polvo, tiniebla	Extinción de la mitad de la biota
1	Asteroides cercanos (-0,3 Ma)	Polvareda global durante meses	Interrupción de la fotosíntesis, muchas muertes, pocas extinciones, civilización amenazada
0,1	Tonguska (-100 a)	Importantes efectos locales	Grandes titulares periodísticos, espectaculares puestas de sol

b) Las segundas están provocadas por procesos astronómicos (como los ciclos de Milankovitch, Cuadro 4.5) o geoquímicos (Tectónica de Placas, Cuadro 4.7).

Cuadro 4.5. Ciclos de Milankovitch.

La posición de la Tierra respecto al Sol (y la insolación) sería(n) siempre la misma si éste ocupara el centro geométrico de la órbita terrestre y la inclinación del eje de rotación fuera constante. L. Agassiz (1807-1873) fue el primer geólogo que descubrió la existencia de glaciaciones y J. Croll (1875) sugirió que estaban causadas por cambios en la irradiancia solar debidas a ciclos astronómicos (Fig. 4.8):

Figura 4.8. Movimientos astronómicos de la Tierra: revolución y rotación (A), precesión y nutación (B).



- a) Ciclo orbital (100.000 años). La órbita terrestre pasa de ser casi circular a elíptica de pequeña excentricidad, variando la distancia Tierra-Sol (UA) unos 18,27 millones de kilómetros.
- b) Ciclo de inclinación (41.000 años). El ángulo que forma el eje de rotación terrestre con el plano de la eclíptica varía de $21^{\circ} 30'$ a $24^{\circ} 30'$.
- c) Ciclo de precesión (22.000 años). El eje de rotación terrestre describe una circunferencia que hace que apunte a distintas estrellas (actualmente lo hace a *Polaris*).

M. Milankovitch (1930) perfeccionó la teoría astronómica y sugirió que la variación de la irradiancia a 60° N es la causa impulsora del avance y retroceso de los mantos de hielo europeos y norteamericanos. J. Imbrie *et al.* (1976) han estudiado la composición isotópica de los caparazones de los foraminíferos (que depende de la temperatura del agua en que viven) y han obtenido un termómetro geológico del último medio Ma que está de acuerdo en líneas generales con los ciclos de Milankovitch.

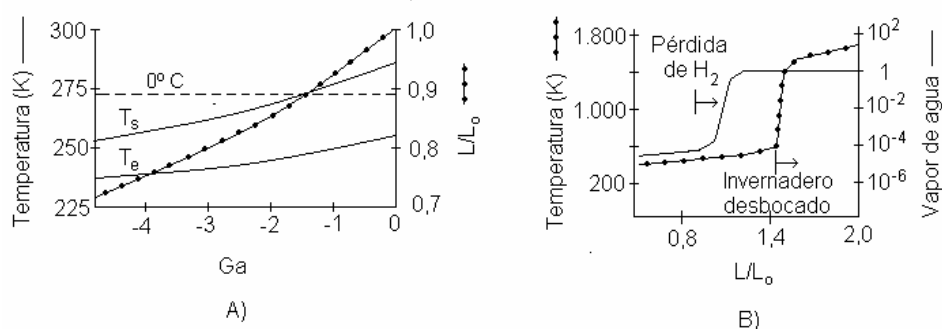
Se desconoce la forma en que las sutiles variaciones de irradiancia se amplifican para producir los cambios espectaculares de clima y tampoco se sabe la causa de que las edades glaciares ocurran simultáneamente en ambos hemisferios pese a que los cambios de irradiancia debidos a variaciones orbitales tengan efectos opuestos en el norte y en el sur. W. Broecker (1987) ha indicado que la cinta transportadora oceánica amplifica las débiles variaciones de temperatura y precipitación que se dan cerca de Groenlandia. Según D.P. Schrag (2000), una de las razones de centrarse en el Atlántico Norte es que la mayoría de los registros mejor datados proceden de esta parte y que el problema no se resolverá hasta que se haga lo propio con los registros del Pacífico tropical y se resuelvan los pautas climáticas de la Antártida.

Los procesos aleatorios y cíclicos se combinan con la propia evolución solar y planetaria y complican el escenario. Cabe considerar (M.J. Gaffey, 1997):

1) Luminosidad

Los modelos de evolución solar indican que la Tierra de -4,6 Ga estaba un 30 % menos iluminada ($L/L_0=0,7$) que ahora (problema de la debilidad solar primitiva, *faint young Sun* o FYS; T.J. Crowley, 1983). Si no se tienen en cuenta otras consideraciones, la Tierra habría sido una bola de nieve hasta -1,5 Ga (Fig. 4.9 A) pero salvo episodios glaciares, los registros geológicos indican que la Tierra primitiva estaba caliente. Como se verá en 4.2.2.II y 4.4 existen fuertes *feed-backs* positivos y negativos para evitar la congelación o el sobrecalentamiento (Fig. 4.9 B).

Figura 4.9. Debilidad radiativa del Sol primitivo (A). Efecto invernadero (B).



2) Rotación terrestre

La velocidad de rotación primitiva era 2-3 veces la actual. Este cálculo deriva de la observación de que el día durante el Devónico tenía 21,6 horas (y el año duraba 400 días). La pérdida de rotación tiene que ser compensada (transferencia del momento angular) por un aumento de la órbita lunar.

II. LIGADURAS GEOQUÍMICAS

La roca sedimentaria más antigua preservada se encuentra en la Serie de Isua (Groenlandia) de -3,8 Ga. La geología primordial es completamente desconocida dado que los registros de los primeros 700 Ma han sido borrados (F. Albarède,

2006). Posteriormente a esta fecha los marcadores geoquímicos (Cuadro 4.6) permiten delimitar el cuadro.

Cuadro 4.6. Marcadores geoquímicos.

Son minerales (sustancias químicas inorgánicas) y rocas (combinaciones químicas de minerales) que pueden datarse y analizarse con gran precisión y, por tanto, permiten estudiar la evolución geológica del planeta.

R.M. Hazen *et al.* (2008) han revisado la evolución de la mineralogía de los planetas terrestres. Las fases que se consideran en la Tabla 4.4 se deben a tres mecanismos primarios:

- Separación y concentración progresivas de los elementos de la distribución uniforme original en la nebulosa presolar.
- Un aumento en los intervalos de las variables intensivas (p, T y actividades de H₂O, CO₂ y O₂).
- Generación de condiciones alejadas del equilibrio gracias a la actuación de los sistemas vivos.

Tabla 4.4. Evolución de la mineralogía de los planetas terrestres.

FASES (-Ga)	PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS	Nº MINERALES
Nubes moleculares (>4,56)	Partículas microscópicas refractarias	12
Acreción planetaria (4,56)	Cóndrulos e inclusiones de Ca y Al	60
	Condritos formados por alteración hídrica y térmica	250
Diferenciación geoquímica (4.56-2,5)	Evolución de la geodinámica interna y tectónica de placas	1.500
Mineralogía con influencia biológica (2,5-actualidad)	Oxidación planetaria, biomineralización y meteorización biológica	4.300

INTERNOS

Las lavas son magmas (mezclas fundidas de silicatos y volátiles) desgasificados procedentes de la corteza profunda (secundarios) o del manto superior (primarios) que al enfriarse se consolidan como rocas magmáticas ("ígneas") con tres tipos de texturas características: plutónicas o profundas, volcánicas o superficiales y filonianas. Su composición química permite deducir el ambiente en que se formaron (temperatura y estado de oxidación). La temperatura de fusión de una roca depende de su hidratación y presión y, por tanto, del gradiente geotérmico (variación de la temperatura con la profundidad). Para gradientes altos y bajos, la deshidratación ocurre por encima o debajo de 700° C (H. Martin *et al.*, 2006). La fusión del manto origina basaltos, la de la corteza oceánica produce rocas félsicas/máficas (con feldespatos) ricas en calcio (tonalitas y granodioritas, TTG) o en álcalis (andesitas y dioritas) y la de la corteza continental produce rocas ácidas (ricas en sílice) como riolitas y granitos. El tampón IW (hierro-wustita) es indicador de un estado reducido y el FMQ (fayalita-magnetita-cuarzo), de uno oxidado (J.W. Delano, 2001).

EXTERNOS

Las formaciones bandeadas de hierro (BIF) son yacimientos de rocas sedimentarias (producidas por meteorización y erosión de rocas magmáticas y metamórficas) constituidas por bandas de mm/cm de espesor en las que alternan capas enriquecidas y empobrecidas en óxidos de hierro (hematites y magnetita). Se interpretan como el resultado de la progresiva oxidación del planeta hasta que se agotó el hierro ferroso soluble oceánico. Otros indicadores geológicos (uraninita y pirita) también apoyan la creencia de que hasta hace unos 2 Ga, los sistemas biológicos sólo podían disponer de trazas de oxígeno (W. Schopf, 2000).

A) GEODINÁMICA INTERNA

La transformación de la energía gravitatoria (acreción) y de la energía nuclear (desintegración radiactiva) en calor genera un gradiente geotérmico que se disipa lentamente (debido a la mala conductividad térmica de la litosfera) en forma de flujo convectivo que enfría la Tierra y transfiere material desde el interior al exterior. Los procesos geodinámicos asociados constituyen la Tectónica de Placas (Cuadro 4.7.)

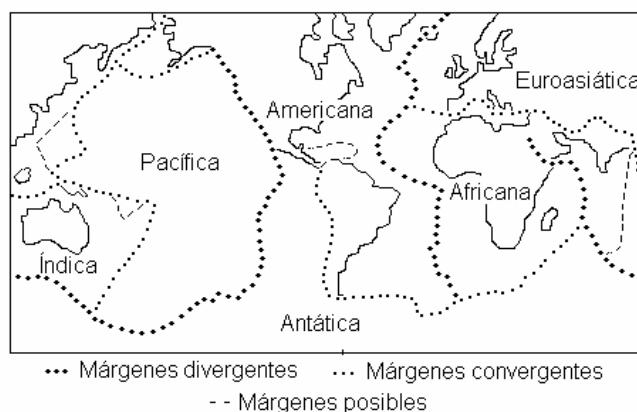
Cuadro 4.7. Tectónica de Placas.

La Tectónica de Placas, propuesta por W.J. Morgan, D.P. McKenzie y X. Le Pichon (1968-1969), explica las observaciones realizadas sobre la expansión y las anomalías magnéticas de los fondos oceánicos (R.S. Dietz, 1961; H.H. Hess, 1962; D.H. Matthews, 1963; F.J. Vine, 1966) y las fallas transformantes (J.T. Wilson, 1965). El antecedente se encuentra en el trabajo de A.L. Wegener (1880-1930) *Die Entstehung der Kontinente und Ozeane*

(1915) cuyas ideas sobre la Tierra ha calificado R. Redfern (2002) como las más importantes después de las propuestas por N. Copérnico (1473-1543).

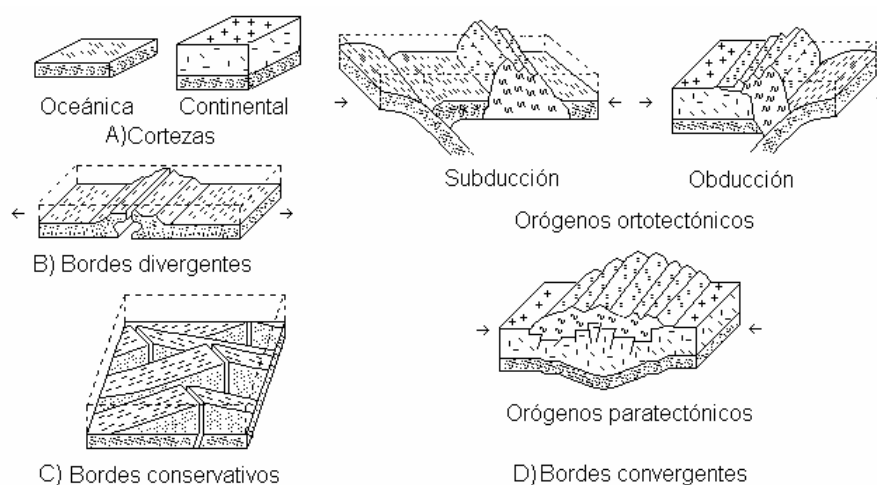
La teoría enuncia que la superficie terrestre está formada por un mosaico dinámico de placas litosféricas rígidas (Fig. 4.10) de diferente espesor en los océanos y continentes (75-400 km, Fig. 4.11 A) constituidas por material cortical (SiAl) y del manto superior (SiMa) que descansan sobre una astenosfera continua y viscosa formada por peridotitas en fusión incipiente (2000-2500° C).

Figura 4.10. Placas litosféricas actuales.



Los bordes de las placas se topografían por los focos sísmicos y pueden ser de tres tipos:
a) Bordes divergentes constructivos (dorsales) donde se produce nueva corteza oceánica (Fig. 4.11 B).
b) Bordes conservativos (fallas transformantes) donde las dos placas se deslizan lateralmente (Fig 4.11 C).

Figura 4.11. Tipos de corteza (A) y bordes (B, C y D). Basado parcialmente en un esquema de J.M. Barroso.



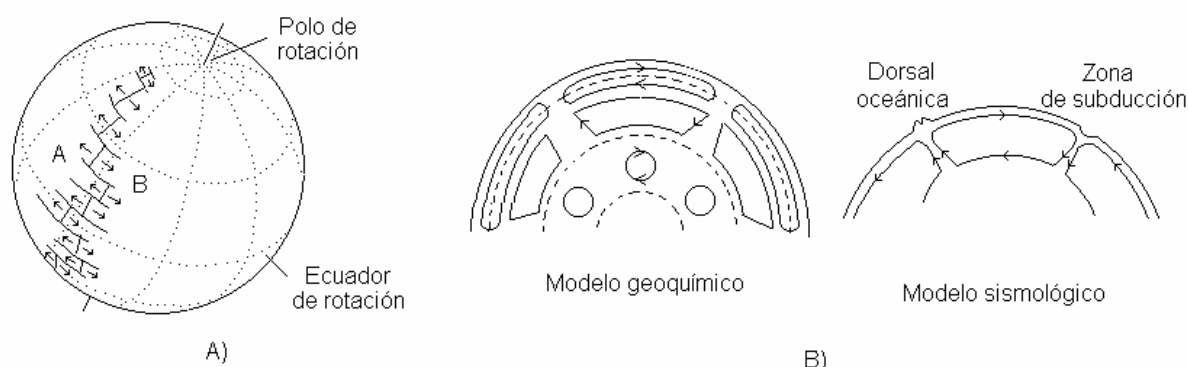
c) Bordes convergentes (Fig. 4.11 D) donde se empujan e interaccionan dos placas. Estos bordes pueden ser pasivos y activos. Si interaccionan dos bordes oceánicos, el pasivo se hunde (siguiendo el plano de Benioff) y destruye por incorporarse al manto, (subducción) y se forma un arco insular (Aleutianas, Japón, Filipinas). Si interaccionan un borde oceánico y otro continental, la corteza oceánica se hunde en el manto y acaba incorporándose (obducción) a la corteza continental (Andes). Se habla de orógenos ortotectónicos. Si interaccionan dos bordes continentales, se habla de orógenos paratectónicos (Himalaya, Alpes, Pirineos) y formación de supercontinentes.

El teorema de Euler afirma que un sector situado sobre una superficie esférica se desplaza a cualquier parte de la misma por rotación en torno a un polo, siendo la velocidad proporcional al coseno de la latitud. En la Fig. 4.12 A se han dibujado dos placas litosféricas (A y B) cuyos bordes están fracturados por fallas transformantes distribuidas en paralelos concéntricos al polo de rotación y cuyos desplazamientos son mínimos cerca de éste y máximos en el ecuador de rotación.

Los movimientos de las placas están accionados por las corrientes de convección del manto. Esta idea fue propuesta en los años 30 del siglo pasado por A. Holmes y F.A Vening Meinesz. El gradiente de temperatura existente entre el interior del planeta y la superficie genera un flujo que transporta material caliente y dilatado hacia el exterior al tiempo que se va enfriando y haciéndose más denso. La velocidad del flujo es 1-5 cm año⁻¹. Existen

dos modelos sobre el patrón de circulación (en capas o geoquímico y global o sismológico, Fig. 4.12 B) y actualmente se trabaja para unificarlos (A.W. Hofmann, 2003).

Figura 4.12. Fallas de transformación entre placas (A) y corrientes de convección (B).



B) PALEOGRAFÍA

La distribución de continentes y océanos es la resultante de la formación periódica de supercontinentes [en tiempos mucho más recientes se han establecido los de Vaalbara (-1,8 Ga), Rodinia (-1,1 Ga) y Gondwana (-0,5 Ga)] gracias a los procesos geodinámicos internos y su destrucción por obra de los procesos geodinámicos externos (meteorización y erosión). Esta actividad cortical constituye el ciclo de Wilson.

La superficie terrestre muy primitiva estaba fundida formando un "océano" magmático indiferenciado en enfriamiento y una espesa atmósfera formada principalmente por vapor de agua y óxidos de carbono y nitrógeno. Habría intensa fotólisis y escape hidrodinámico (arrastre de otros gases durante el escape del hidrógeno). Cuando la temperatura superficial bajó lo suficiente, se produjo una lluvia que formó el océano primario. Los gases remanentes constituirían la atmósfera secundaria.

Al producirse la diferenciación geoquímica se formarían las primeras placas litosféricas. Las komatiitas (lavas ultramáficas exclusivas de los terrenos arqueanos) indican que el manto superior tenía 100-200° C más que en la actualidad. El gradiente geotérmico más pronunciado propiciaría el poco grosor (respecto al actual ≈ 100 km) de las placas litosféricas y un movimiento más rápido (respecto al actual \approx varios cm \times a⁻¹) de las mismas con el consiguiente aumento de la formación primaria de corteza (y más interacciones) tanto oceánica (valles de fractura con interacciones corteza-manto) como continental (supercontinentes con interacciones corteza-atmósfera).

4.2.2. HABITABILIDAD

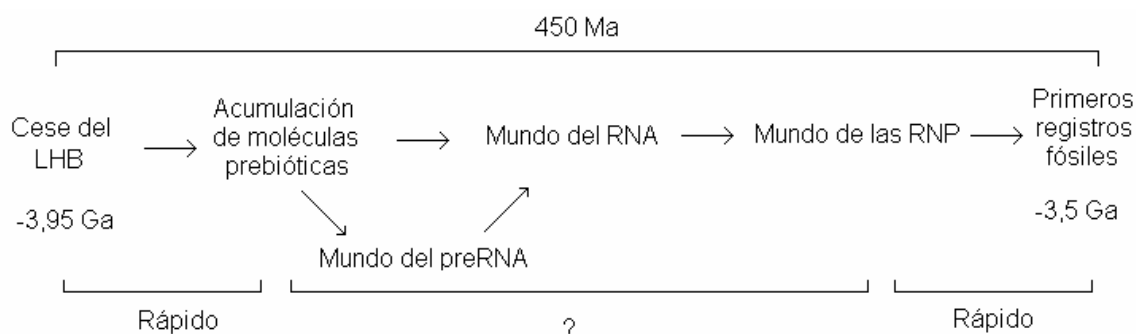
Los estudios del registro paleontológico, de los biomarcadores (fósiles moleculares) y del MDF, así como el análisis filogénico molecular (Cuadro 5.8) delimitan la época en la que se establecieron los sistemas biológicos en la Tierra. Sin embargo, dos tipos de dificultades complican mucho la búsqueda de las primeras trazas de vida y suscitan controversias (M. van Zuilen, 2006):

- El cambio experimentado en los procesos geológicos durante la transición Arcaico-Proterozoico (-2,5 Ga) impide interpretar unívocamente las condiciones paleoambientales reinantes en la fecha de la aparición de la vida.
- El registro fósil, tanto orgánico como molecular, ha sido tanto más transformado por metamorfismo (procesos iso y aloquímicos que experimentan las rocas en esta-

do sólido debidos a aumentos de presión y T e interacciones con fluidos) cuanto mayor es el tiempo transcurrido.

Se desconoce si la vida surgió y se extinguió varias veces. Parece lógico suponer que la vida actual tuvo que originarse después del LHB (-3,95 Ga). Suponiendo que los primeros registros fósiles tengan una edad de -3,5 Ga (Ver más adelante), se llega a la conclusión de que transcurrieron 450 Ma entre ambas fechas. En la Fig. 4.13 se esboza el planteamiento del problema siguiendo el análisis de L.E. Orgel (1998). Hay un desconocimiento casi absoluto en lo referente a las fases intermedias.

Figura 4.13. Cronometraje del origen de la vida en la Tierra.

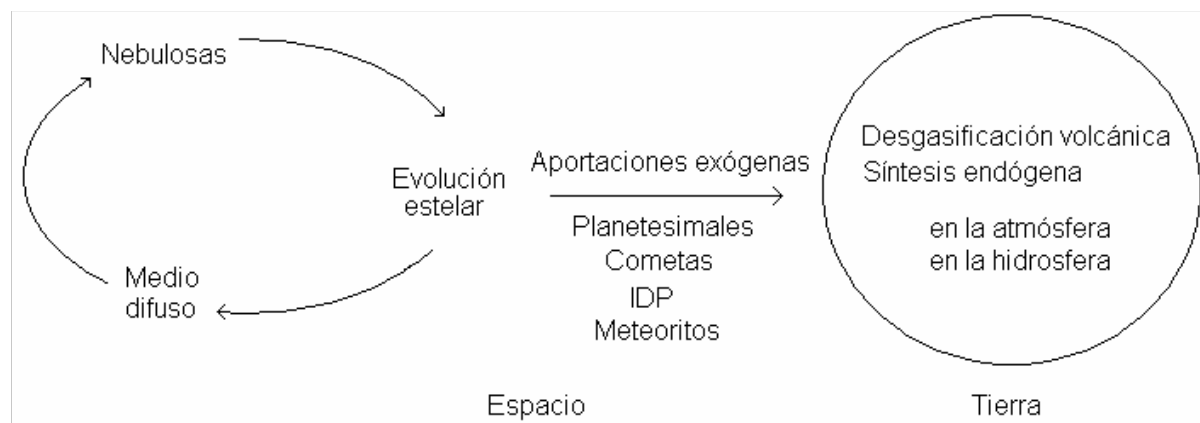


I. ENVOLTURAS FLUIDAS

El origen de la vida en la Tierra está íntimamente ligado a la composición de la atmósfera (hipótesis de la sopa prebiótica) e hidrosfera (hipótesis del organismo pionero) primitivas, una cuestión "frustrante que podría resolverse con el estudio de los gases nobles pesados de los meteoritos" (T.C. Owen y A. Bar-Nun, 2001). Existen muchas contradicciones e incertidumbres pero lo que parece ser de importancia crítica para la habitabilidad terrestre es la presencia de un gran y profundo océano (70% de la superficie y 4 km de profundidad media) de agua líquida. Además, para que el agua no se congele es necesario que exista una atmósfera con efecto invernadero.

C. Chyba y C. Sagan (1992), D.C.B. Whittet (1997), D. Deamer *et al.* (2002) y M. Bernstein (2006) han indicado que las biomoléculas podrían haber tenido un triple origen (Fig 4.14).

Figura 4.14. Procedencia de los compuestos orgánicos prebióticos terrestres.



1) Exógena (escenario de J.Oró, 1961): Aportes extraterrestres (cometas o polvo interplanetario IPD). El flujo de micrometeoritos (50-500 μm) es $2 \times 10^7 \text{ kg a}^{-1}$, 50.000 veces superior al de macrometeoritos (M. Maurette, 1998). Las mediciones realizadas en muestras recogidas en los hielos preindustriales de la Antártida dan una razón C/O = 0,38, mucho mayor que la encontrada en los macrometeoritos (0,20 para el de Murchison y 0,27 para el de Orgueil). Las sustancias más comunes encontradas en los micrometeoritos son aminoácidos (ácido α -aminobutírico y L- y D-alanina), en concentraciones diez veces superiores a las del Murchison, y PAH, en concentraciones similares pero con mayor diversidad y grupos vinilo. M.P. Bernstein *et al.* (2002) y G.M. Muñoz Caro *et al.* (2002), irradiando con luz UV hielos extraterrestres simulados, han comprobado la formación de gran cantidad de aminoácidos.

2) Endógena (escenario de S.L.Miller, 1953): Sustancias primordiales más las producidas por desgasificación volcánica posterior. Una de las cuestiones más debatidas de la geoquímica primordial es la composición de la atmósfera e hidrosfera prebióticas ya que, dependiendo de que hubiera sido reductora o neutra, es posible o no la producción de monómeros significativos (Ver más adelante y 6.1).

3) Mixta: Impactos. Las ondas de choque producidas al pasar los impactores por la atmósfera pueden producir sustancias orgánicas dependiendo de la composición de ésta y de la energía cinética de aquéllos.

Las estimaciones realizadas por C. Chyba y C. Sagan (1992) indican que las tres fuentes podrían haber contribuido significativamente a proporcionar precursores y han adelantado un inventario de partida (Tabla 4.4).

Tabla 4.4. Estimación de la materia orgánica prebiótica terrestre (- 4 Ga). Se supone sustancias atmosféricas solubles, un volumen de la hidrosfera equivalente al actual y una $t_{1/2}$ de las moléculas en medio acuoso de 10^7 a.

COMPARTIMENTO	CONDICIONES	
	REDUCTORAS	NEUTRAS
Atmósfera (kg x a^{-1})	10^{11}	10^8
Hidrosfera (g x a^{-1})	10^{-3}	10^{-6}

Tanto en condiciones reductoras como neutras, la sopa tuvo que ser muy diluida y para que progresara hacia la vida hay que invocar mecanismos de concentración (Ver 6.1.I.B). Una vez que hubo agua líquida en la superficie, precursores y una temperatura apropiada, la Tierra se hizo habitable para la vida primitiva porque había gran disponibilidad de energía (Tabla 4.5) cualesquiera que haya sido su naturaleza.

Tabla 4.5. Posibles fuentes energéticas de la Tierra primitiva.

S. W. Fox y K. Dose (1977) C. Chyba y C. Sagan (1992)		G. Zubay (2000)	
FUENTE	kJ x a^{-1}	FUENTE	$\text{cal x cm}^{-2} \text{ x a}^{-1}$
Radiación solar	5×10^{21}	Radiación solar	$2,6 \times 10^5$
Ondas de choque	10^{17}	Descargas eléctricas	4
Descargas eléctricas	8×10^{16}	Ondas de choque	1,1
Radiactividad	3×10^{16}	Radiactividad	0,8
Energía geotérmica	3×10^{15}	Volcanes	0,13
		Rayos cósmicos	0,0015

A) ATMÓSFERA

J.F. Kasting (1993) ha indicado que el tema de la atmósfera primitiva terrestre merece “uno o, quizás, varios libros”. En teoría pudo tener un doble origen:

a) Atmósfera primaria.

El que la atmósfera fuera un derivado de la nebulosa no es probable ya que:

- i) Habría sufrido una intensa fotólisis T Tauri con el consiguiente escape del hidrógeno y su efecto de arrastre de otros volátiles más pesados (escape hidrodinámico).
- ii) Éste sería potenciado por la subida térmica debida a los frecuentes impactos.

b) Atmósfera secundaria

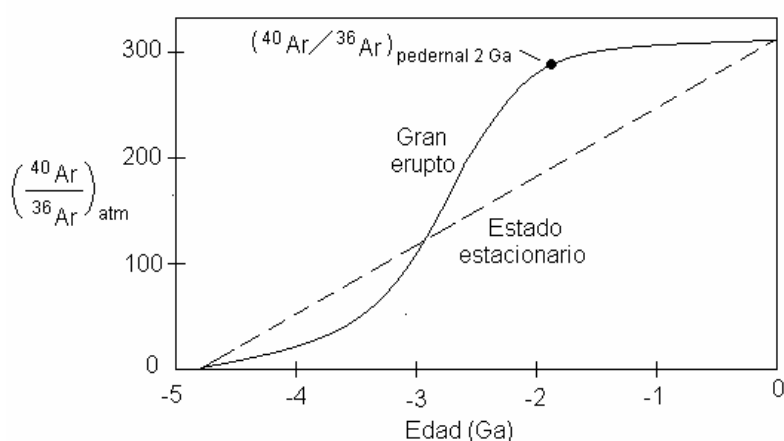
b1) Origen extraterrestre. Que los impactores habrían aportado volátiles es probable porque la razón $^{22}\text{Ne}/^{20}\text{Ne}$ es más alta en la atmósfera que en el manto y el Sol. El denominado “problema del xenon” [la curiosamente baja razón $(\text{Xe}/\text{Kr})_{\text{atm}}$] se resuelve si se considera la contribución cometaria [también es baja la razón $(\text{Xe}/\text{Kr})_{\text{com}}$].

b2) Desgasificación interna. La desgasificación (liberación de gases del interior del planeta) directa (volcanismo) o indirecta (meteorización) es probable porque:

- i) En la atmósfera hay gran cantidad de ^{40}Ar (producido por desintegración radiactiva de ^{40}K) mientras que la encontrada en el Sol y los condritos carbonosos es pequeña.
- ii) La razón Ne/N solar es igual a 1 pero en la atmósfera terrestre el Ne es muy escaso (D.C.B. Whittet, 1997).

El hecho de que la abundancia de los gases de los depósitos terrestre superficiales concuerde con la de los gases volcánicos apoya el origen volcanogénico. La desgasificación podría haberse producido a gran velocidad (modelo del “gran eructo” por impacto, F.P. Fanale, 1971) o de forma continuada (modelo del estado estacionario, W.W. Rubey, 1951). La catástrofe que formó la Luna y la proporción $^{40}\text{Ar}/^{36}\text{Ar}$ encontrada en pedernales de -2 Ga (Fig. 4.15) favorecen el escenario de una intensa desgasificación primitiva del manto y núcleo (K.C. Condie, 1997).

Figura 4.15. Modelos de la velocidad de desgasificación (K.C. Condie, 2005).



La composición de la atmósfera secundaria primitiva (entre el LHB de -3,95 Ga y los primeros registros de microfósiles de -3,5 Ga) es un tema muy complejo porque está ligada tanto a la rapidez con que se produjo la diferenciación geoquímica primaria (desgasificación) como a las aportaciones exógenas (gasificación) y a las reacciones fotoquímicas. Una vez que la temperatura descendió lo suficiente para que el vapor de agua se condensara y formara el océano primitivo, los principales gases remanentes habrían sido CO_2 , CO y N_2 . No obstante, la opinión general ha

cambiado (Tabla 4.6) desde una condición fuertemente reductora (modelo de Oparin-Urey) hasta otra débilmente reductora (modelo de Abelson). La condición neutra corresponde a una relación $(\text{H}_2)/(\text{CO}_2) = 0,1$.

Tabla 4.6. Supuestas composiciones de la atmósfera terrestre primitiva.

COMPOSICIÓN	AUTOR
CH ₄ , NH ₃ , H ₂ , H ₂ O	A.I. Oparin (1924), H.Urey (1953)
CO ₂ , N ₂ , H ₂ S, H ₂ O	W.W. Rubey (1956)
CO, H ₂ , N ₂ , H ₂ O	P.H. Abelson (1966)
CO ₂ , CO, N ₂ , H ₂ O	J.F. Kasting (1990)
CH ₄ , H ₂ , H ₂ O, N ₂ , NH ₃	L. Schaefer y B. Fegley (2007)

Si el protomanto contenía gran cantidad de hierro ($\text{Fe}^0/\text{Fe}^{++}$), la desgasificación habría producido una atmósfera reductora. Por el contrario, si la mayoría del hierro ya había migrado al núcleo, el estado redox del manto estaría dictado por ($\text{Fe}^{++}/\text{Fe}^{+++}$). Existen pruebas contra la primera posibilidad porque los estados de oxidación del Cr y V de las espinelas basálticas (asociados a los indicadores IW/FMQ) indican que las emisiones volcánicas de -3,6 (y probablemente las de -3,96) Ga no eran reductoras (J.W. Delano, 2001). Para que el CH₄ y NH₃ fueran componentes abundantes de la atmósfera primitiva se habría requerido que la fugacidad del O₂ de los magmas fuera varios órdenes de magnitud inferior al valor actual (10^{-9} MPa a 1.200° C, próximo al tampón QFM). D.C. Catling *et al.* (2001) han indicado que el metano sería 10^2 - 10^3 veces más abundante que en la actualidad. Eso indica escasez de oxígeno (ausencia de ozono estratosférico) y la intensa fotólisis UV de los gases habría potenciado el escape hidrodinámico.

Sin embargo, existen indicios en favor de una primitiva atmósfera reductora:

a) El estudio de la atmósfera de Titán (Cuadro 4.8).

Cuadro 4.8. Titán.

F. Raulin (1998, 2007) ha indicado que Titán (Tabla 4.7) proporciona el complemento de un laboratorio prebiótico porque en él estarían dándose algunos de los procesos que intervinieron en la Tierra durante el origen de la vida. El rasgo más peculiar de este satélite de Saturno es la presencia de una atmósfera que, aunque es mucho más densa y fría que la terrestre y tiene una composición distinta (carece de O₂ y H₂O), presenta un perfil vertical de temperatura parecido (troposfera y estratosfera) causado por los gases de efecto invernadero H₂ y CH₄ (equivalentes al CO₂ y H₂O terrestres). Los datos que proporcione la misión Cassini-Huygens junto con los experimentos de simulación y los modelos teóricos abrirán nuevas avenidas para el conocimiento.

Tabla 4.7. Características más sobresalientes de Titán (T=Tierra).

PROPIEDADES MECÁNICAS		COMPOSICIÓN QUÍMICA			
		AEROSOL	F. GASEOSA		OCÉANO
Radio superficie (T=1)	0,531	Partículas de <1 µm con un núcleo de oligómeros de CHN, capas intermedias de HCN e hidrocarburos y una externa de etano	N ₂	0,90-0,99	La rápida fotólisis del metano implica que hay una fuente. Lo más probable es que exista un océano global de metano, etano y nitrógeno
Gravedad superficie (T=1)	0,14		CH ₄	0,017-0,045	
Densidad (T=1)	0,34		H ₂	0,0006-0,0014	
Distancia al Sol (x 10 ⁶ km)	1,405		CO	0,00002	
Periodo orbital (años)	29,5				
Temperatura (K)	96-170				
Presión superficie (mb)	1.496				

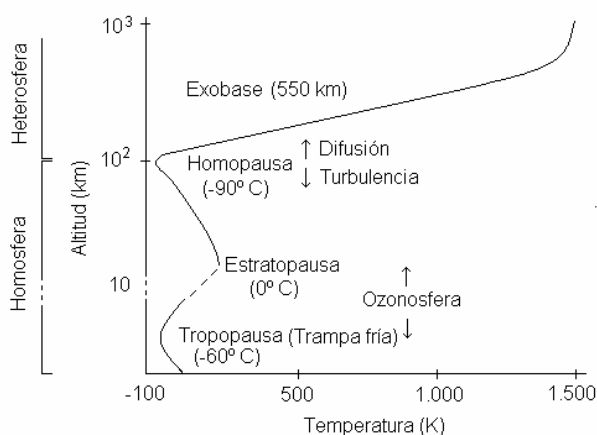
b) Escape del hidrógeno limitado por difusión

Hasta hace poco se creía que la razón de mezcla (fracción molar) del hidrógeno $f(\text{H}_2)$ en la atmósfera primitiva era 10^{-3} o más baja (Cuadro 4.9). Esa concentración es insuficiente para promover la formación de compuestos carbonados.

Cuadro 4.9. Razón de mezcla del hidrógeno atmosférico.

El supuesto de que la velocidad de escape está limitado por la difusión del hidrógeno desde la homósfera a la heterósfera (Fig. 4.16) es correcto cuando tiene lugar el escape térmico o de Jeans. Esto ocurre cuando la temperatura de la exobase es superior a los 1.000 K. Entonces las moléculas de hidrógeno de la cola de la distribución de Maxwell tienen la velocidad de escape (11 km s^{-1}). Dicha temperatura se consigue en la atmósfera actual porque los átomos de oxígeno absorben la luz ultravioleta extrema (EUV). Pero la atmósfera primitiva era anóxica y la temperatura de la exobase era mucho menor, con lo que el escape de Jeans estaba inhibido.

Figura 4.16. Estructura de la atmósfera terrestre actual.

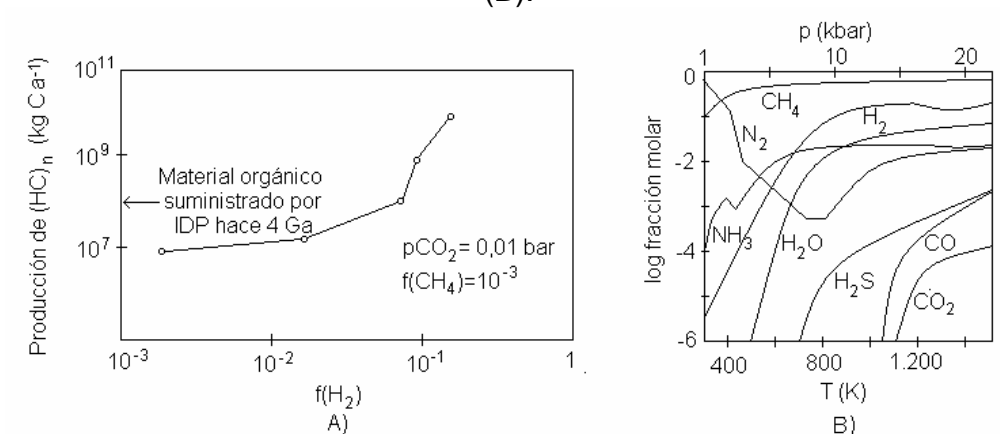


La cantidad de hidrógeno [$f(\text{H}_2)$] en la atmósfera es la diferencia entre la velocidad de desgasificación volcánica (v_{desg}) y la velocidad de escape al espacio (ϕ). La velocidad de desgasificación actual es $1,8 \times 10^{10}$ moléculas $\text{cm}^{-2} \text{s}^{-1}$, pero en el pasado habría sido cinco veces superior debido a que el flujo térmico era más elevado.

La velocidad de escape limitada por la difusión es $\phi = 2,5 \times 10^{13} f_{\text{total}}$, siendo f_{total} la razón de mezcla en la homopausa de todas las especies que tienen hidrógeno [= $f(\text{H}) + 2f(\text{H}_2) + 2f(\text{H}_2\text{O}) + 4f(\text{CH}_4) + \dots$]. Entonces se puede escribir: $f(\text{H}_2) = (v_{\text{desg}} - \phi) = 10^{-3}$.

F. Tian *et al.* (2005) han reexaminado la teoría del escape de hidrógeno limitado por difusión. La atmósfera prebiótica era anóxica y contenía una alta concentración de CO_2 . Ambas condiciones mantenían fría la exobase (como las de Venus y Marte en la actualidad) y la razón de mezcla del hidrógeno era dos órdenes de magnitud más grande que en la actualidad. Para una $f(\text{H}_2)$ de 0,3 sí es posible la síntesis de sustancias hidrocarbonadas (Fig. 4.17 A).

Figura 4.17. Indicios en favor de una atmósfera primitiva reductora derivados de la teoría del escape limitado por difusión (A) y de la desgasificación de los meteoritos (B).



c) Estudio de la desgasificación de los meteoritos

L. Schaefer y B. Fegley (2007) han estudiado la composición de equilibrio derivada de la desgasificación térmica de material condritico y han llegado a la conclusión de que la atmósfera primitiva de los planetas terrestres podría haber sido fuertemente reductora (Fig 4.17 B).

Todos los modelos concuerdan con la ausencia de oxígeno libre. Las ondas de choque producidas por los impactores y relámpagos habrían producido NO (a partir de CO₂ y N₂) y HCN (a partir de CH₄ y N₂).

Estimaciones basadas en la cantidad de carbonatos (calcita y dolomita) de la corteza indican que durante los primeros cientos de millones de años la atmósfera habría estado formada por 10 bar de CO₂ y CO que ejercerían un fuerte efecto invernadero (unos 85° C).

B) OCÉANO

Ya se ha visto que la Tierra se formó a partir de “material seco” y para explicar la distribución continentes/oceános hay que invocar un aporte (“venero”) externo: asteroides, polvo o cometas. La razón D/H en los cometas ($2-3,5 \times 10^{-4}$) es un orden de magnitud superior a la encontrada en las nebulosas. Puesto que la razón para el agua oceánica es $1,5 \times 10^{-4}$, hay que concluir que los cometas y los asteroides ricos en volátiles han contribuido significativamente a su formación. Aunque las primeras propuestas se inclinaban por un aporte cometario, los estudios de fraccionamiento isotópico indican que aquél sólo supone un 10% del volumen.

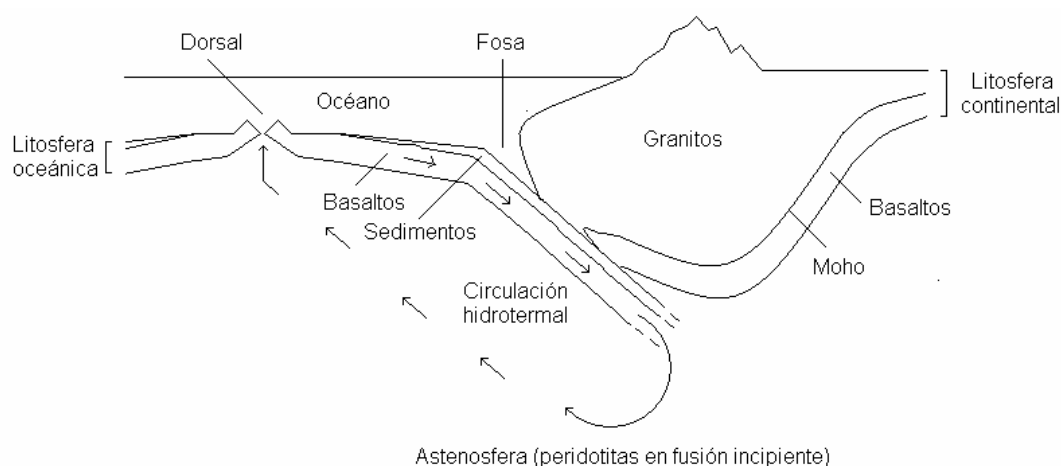
El agua condensada, enfrió la superficie y formó un océano caliente (55-85° C). Al disolverse gran parte del CO₂ (con la consiguiente disminución del pH), la atmósfera se empobreció de él y se eliminó su efecto invernadero. Los continentes son masas ricas en silicatos y aluminosilicatos (graníticas) de baja densidad que se han formado por metamorfismo de sedimentos o diferenciación de magmas basálticos (ferromagnesianos) primarios de la corteza oceánica o del manto superior. El efecto combinado del poco grosor de las placas litosféricas y de la erosión provocada por las intensas mareas indica que una pequeña hidrosfera habría bastado para minimizar las áreas emergentes (con la consiguiente ausencia de meteorización).

La permanencia del océano terrestre depende de la estructura de la atmósfera (trampa fría tropopáusica) y de la relación volcanismo/subducción (tectónica de placas). Las moléculas de agua que sobrepasan la tropopausa (10-30 km de altura), son fotolisadas y el hidrógeno se escapa al espacio exterior. Normalmente tal no ocurre debido a que el aire (con el vapor de agua) se calienta en contacto con el suelo, se expande y asciende hasta la tropopausa donde se enfría, el vapor se condensa y la lluvia devuelve el agua a la superficie. Por otro lado, el gradiente geotérmico dicta la saturación acuosa del manto. Al irse enfriando lentamente la Tierra, el manto admite cada vez más agua y el océano va disminuyendo de volumen.

J.F. Kasting y N.G. Holm (1992) han propuesto la teoría de que el volumen de agua del océano ha cambiado con el tiempo y está determinado por el intercambio entre la corteza superficial hidratada y el manto (Fig. 4.18). Dicha teoría se basa en las dos observaciones siguientes:

- a) La presión hidrostática en las crestas de las dorsales oceánicas es parecida a la presión crítica del agua de mar. Por tanto, los sistemas de circulación hidrotermal de las dorsales retiran óptimamente calor del interior.
- b) La elevación media de los continentes sobre el nivel del mar ha permanecido constante desde el final del Arcaico (-2,5 Ga). Por consiguiente, hay un equilibrio entre el crecimiento de los continentes y la profundización de los océanos.

Figura 4.18. Teoría de Kasting y Holm sobre el volumen del agua oceánica.



La química del mar en el Hadeano dependería de la alta temperatura del agua, del efecto invernadero desbocado producido por el CO_2 y el vapor de agua y de la protocorteza basáltica (fuentes hidrotermales submarinas). La elevada $p\text{CO}_2$ (0,1-1,0 MPa), la ausencia o escasez de O_2 y la poca sedimentación favorecerían la existencia de un océano caliente (50-80° C), salado (1,5-2,0 veces superior al actual) y ácido ($\text{pH}=5,5$) con concentraciones significativas de sustancias reductoras (Fe^{++} , Mn^{++} , Ni^{++} y $\text{S}^{=}$). No obstante, todavía existen muchas incertidumbres. Durante el Arcaico, la química del océano pasó a depender del aporte fluvial (meteorización) y de la actividad biológica (progresiva oxigenación).

La teoría convencional (H.D. Holland, 1984, 2006) es que las BIF dejaron de formarse (hace unos 2 Ga) porque el Fe^{++} se oxidó y precipitó como oxihidróxido insoluble. Esta conclusión es confirmada por registros paleogeoquímicos independientes que indican que entre -2,4 y -2 Ga, la $p\text{O}_2$ atmosférica subió sustancialmente (Ver 4.4.II). Sería lógico suponer que esta oxidación se propagaría al océano pero D.E. Canfield (1998, 2000) adelantó la idea de que el océano profundo se hizo ¡más reductor! debido al enriquecimiento en ácido sulfídrico. Ello se debió a que al disponer de sulfatos y sustancias orgánicas producidas por meteorización de los continentes y suministro fluvial hubo un florecimiento de las bacterias respiradoras de sulfato (BSR). La sulfidricación de las aguas oceánicas secuestró los metales de transición (particularmente Fe, Mo, Cu) e imposibilitó, por un lado, que siguieran formándose las BIF y, por otro, que pudieran efectuarse procesos fundamentales del ciclo del nitrógeno, como fijación biológica de N_2 , asimilación de NO_3^- y desnitrificación.

Tabla 4.8. Oxidación de la atmósfera y su repercusión oceánica.

ENVOLTURAS	ARQUEANO -(3,85-2,45) Ga	PROTEROZOICO (-Ga)		
		PALEO (2,45-1,85)	MESO (1,85-0,85)	NEO (0,85-0,54)
Atmósfera	Anóxica	pO ₂ = 0,02-0,04 atm		pO ₂ = 0,2 atm
Océano superficial	Oasis óxicos	Equilibrio con la atmósfera		
Océano profundo	Anóxico (H.D. Holland, 2006)			
	Anóxico	Anóxico/Sulfidrílico (D.E. Canfield, 2000)		Óxico

Un estudio de los sedimentos del grupo Animikie (Canadá) depositados al final del periodo BIF ha puesto de manifiesto que en esta época el océano seguía

siendo anóxico (S.W. Poulton *et al.*, 2004). Este resultado indica que las BIF dejaron de formarse no porque el hierro se oxidara sino por ser secuestrado como pirita.

Las teorías más recientes sobre la biogénesis terrestre (Ver 6.3.1) propugnan una formación oceánica de las sustancias prebióticas.

II. CONTROL DEL CLIMA

La Tierra se calienta por absorción diurna de la radiación IR-visible de origen solar y se enfría por emisión nocturna de la radiación IR superficial. La condición de equilibrio térmico viene dada por la ecuación siguiente:

$$\sigma T_e^4 = L(1-A)/4 \quad (4.2)$$

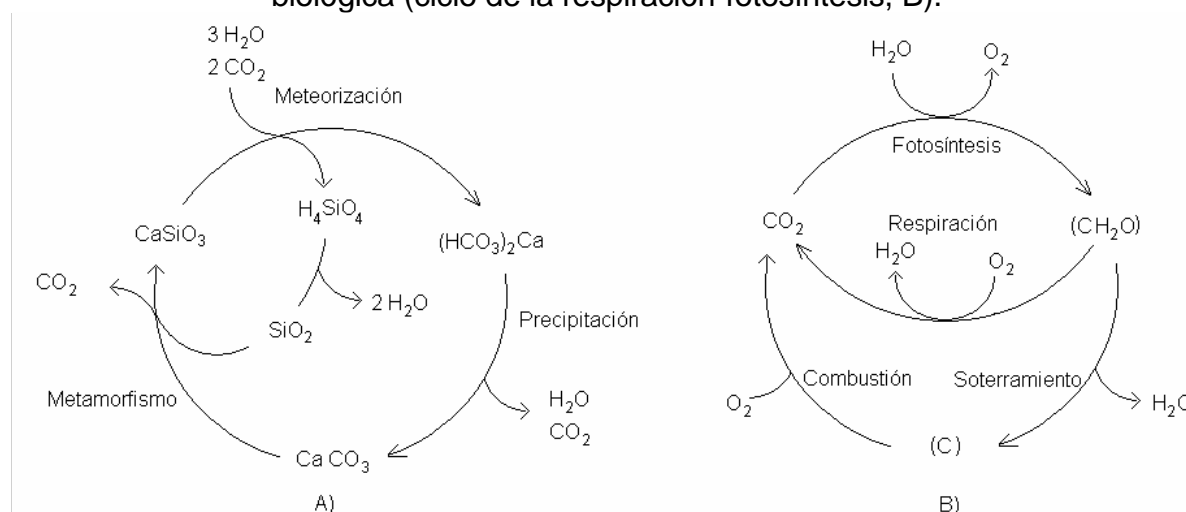
donde σ es la constante de Stefan-Boltzmann ($5,67 \times 10^{-8} \text{ W m}^{-2} \text{ K}^{-4}$), T_e es la temperatura efectiva, L es la luminosidad o insolación y A es la reflectividad o albedo. Ya se ha visto que L aumenta con la edad del Sol y varía con los ciclos de Milankovitch. El albedo (debido sobre todo a las nubes y al hielo/nieve) es un término muy complejo que depende de la velocidad de rotación y de la tectónica de placas. Resolviendo para $L=1,37 \text{ kW m}^{-2}$ y $A \approx 0,3$, se tiene $T_e = 255 \text{ K}$. Como la temperatura media anual es $T_s = 288 \text{ K}$, se da un efecto invernadero ΔT_g de 33 K . Los gases naturales responsables de este calentamiento son H_2O (>60 %), CO_2 (>30 %) y CH_4 , N_2O , O_3 .

El clima de un planeta terrestre puede regularse por *feed-backs* positivos y negativos en los que juegan los papeles principales H_2O y CO_2 (Tabla 4.9).

Tabla 4.9. Controles del clima.

POSITIVOS		NEGATIVOS	
Mecanismo	Efecto	Mecanismo	Efecto
Vapor de agua	Si T_s disminuye, también lo hace la $[\text{H}_2\text{O}]$ y el efecto invernadero	Emisión IR- T_s	Cuando aumenta la emisión de IR, baja T_s
A hielo/nieve	Si el hielo o la nieve disminuyen, también se refleja menos calor	Ciclo del C	Ver Fig. 4.2

Figura 4.19. Ciclo del C en sus vertientes geológica (ciclo del carbonato-silicato, A) y biológica (ciclo de la respiración-fotosíntesis, B).



El *feed-back* del vapor de agua es instantáneo. El *feed-back* negativo del CO₂ es más complejo porque puede descomponerse en dos partes (Fig. 4.19), una geológica a largo plazo (ciclo carbonato-silicato) y otra biológica a corto plazo (respiración/combustión-fotosíntesis).

El CO₂ es retirado de la atmósfera por meteorización de los silicatos y depositado como carbonato en el fondo oceánico. Después de la subducción es devuelto a la atmósfera por volcanismo. Si la Tierra está fría, la meteorización disminuye. Como el enfriamiento no afecta al volcanismo, el CO₂ se acumula en la atmósfera y aumenta el efecto invernadero. J.F. Kasting y D. Catling (2004) han indicado que el CO₂ tiene gran importancia en la estabilización del clima de un planeta como se aprecia cuando se consideran los compañeros de la Tierra (Tabla 4.10).

Tabla 4.10. Características de los planetas terrestres relacionadas con la habitabilidad (M.M. Grady, 2007).

CARACTERÍSTICAS	VENUS	TIERRA	MARTE
Masa (x 10 ²⁴ kg)	4,87	5,97	0,642
Diámetro (km)	12.104	12.756	6.794
Gravedad (m s ⁻²)	8,9	9,8	3,7
Distancia al Sol (x 10 ⁶ km)	108,2	149,6	227,9
Duración del día (h)	2.802	24	24,7
Inclinación del eje de rotación (°)	177,4	23,5	25,2
Temperatura superficial (° C)	464	15	-65
Presión superficial (x 10 ¹⁵ Pa)	92	1	0,01
Campo magnético	No	Sí	No

Sin embargo, si no hay continentes (y silicatos que meteorizar), como es el caso de la Tierra primitiva, o existen otros gases con efecto invernadero más potente, el ciclo carbonato-silicato puede ser superado.

a) Como Venus está muy cerca del Sol, el agua se agotó rápidamente por fotólisis (con el consiguiente escape del H₂). Al no poderse meteorizar los silicatos, el CO₂ se acumuló en la atmósfera y produjo un intenso efecto invernadero.

b) Marte es muy pequeño. Resulta lógico pensar que se enfrió con rapidez y que la ausencia de volcanismo dejó atrapado el C en la corteza. Pero como no se han encontrado carbonatos, es más probable que su primitiva atmósfera fuera erosionada por los impactos.

El ciclo del carbono puede seguirse por el balance isotópico (K.C. Kondie, 2005):

$$\delta^{13}\text{C}_{\text{ds}} = f_{\text{inorg}} \times \delta^{13}\text{C}_{\text{inorg}} + f_{\text{org}} \times \delta^{13}\text{C}_{\text{org}} \quad (4.3)$$

donde $\delta^{13}\text{C}_{\text{ds}}$ es la composición isotópica del carbono en los depósitos superficiales terrestres dada por la ecuación (3.6) debida al carbono inorgánico (carbonatos) y orgánico y f son las fracciones soterradas de cada forma ($f_{\text{inorg}} = 1 - f_{\text{org}}$). Debido al MDF provocado por el fraccionamiento cinético, el $\delta^{13}\text{C}_{\text{org}}$ ha aumentado desde el Arqueano (-40 ‰) hasta la actualidad (de -20 a -30 ‰), al tiempo que el $\delta^{13}\text{C}_{\text{inorg}}$ ha permanecido constante (una media de 0 ‰). Valores altos de $\delta^{13}\text{C}_{\text{inorg}}$ y $\delta^{13}\text{C}_{\text{org}}$ (o ambos) indican un valor elevado de f_{org} . Se ha calculado que hacia -2, 2 Ga, el 50 % del carbono estaba soterrado en forma de carbono orgánico. Ello se debe a que la fotosíntesis ($\text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{O} + \text{O}_2$) ha superado a la respiración ($\text{CH}_2\text{O} + \text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$), con lo que la atmósfera se ha ido empobreciendo en CO₂ y enriqueciendo

do en O_2 al tiempo que se ha ido acumulando carbono orgánico en los sedimentos (P.G. Falkowski, 1997).

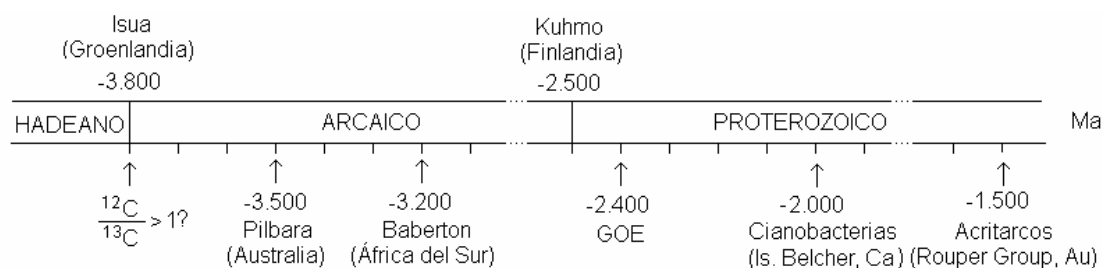
4.3. PALEOBIOLOGÍA

La vida muy antigua puede inferirse a través de suposiciones teóricas y de indicios observacionales indirectos (geoquímicos y filogénicos moleculares) y directos (fósiles químicos o biomarcadores y paleontológicos). Como no podría ser de otro modo, en este campo abundan las disputas pero parece que están cuadrando los balances.

A.A. Sharov (2006) ha propuesto la hipótesis de que la complejidad biológica sigue la ley de Moore (avance exponencial de la tecnología). Tomando como indicador de aquélla el tamaño del genoma funcional g_f (no redundante) de procariontes, protocistas, gusanos, peces y mamíferos, ha obtenido la recta de regresión $\log g_f = 8,64 + 0,89 t$ ($R^2 = 0,97$) a partir de la cual puede extrapolarse la fecha del origen de la vida: de -7 a -13 Ga. Estas cifras indican un origen extraterrestre de la vida en la Tierra pero el análisis de los datos ha sido muy criticado.

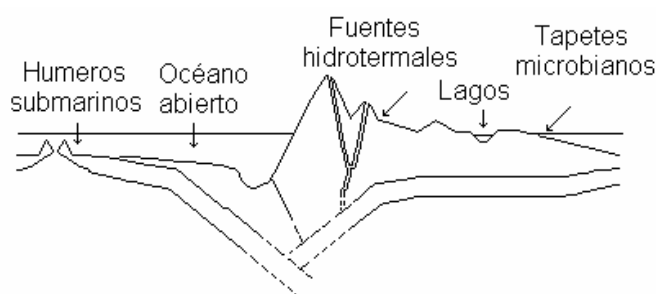
Tanto la relación isotópica $^{12}C/^{13}C > 1$ como los fósiles químicos (sobre todo biolípidos) y morfológicos deben considerarse con prudencia ya que puede haber muchos artefactos (contaminaciones y alteraciones en los dos primeros y coincidencias en el último). Parece haber indicios de actividad biológica en los pedernales de Baberton (África del Sur) y de Pilbara (Australia) o incluso en el grafito de los gneises de Isua (Groenlandia). También se aceptan como fósiles genuinos las cianobacterias de las Islas Belcher (Canadá) de -2,0 Ga y los acritarcos (eucariotas) de Roper Group (Australia) de -1,5 Ga (Fig. 4.20).

Figura 4.20. Primeros indicios de vida.



E.G. Nisbet (2000) y E.G. Nisbet y N.H. Sleep (2001) han comentado los enclaves arcaicos que podrían considerarse probables paleoecosistemas (Fig. 4.21).

Figura 4.21. Posibles ecosistemas arcaicos.



J.J. Brocks *et al.* (1999, 2003) han estudiado la relación isotópica en biomarcadores extraídos (hopanos y esteranos) de pro y eucariotas así como del residuo insoluble (querógeno) de una muestra de -2,7 Ga y concluido que por esa fecha ya se daba la fotosíntesis (mucho antes del GOE).

El pronunciado gradiente geotérmico (revelado por la petrología TTG) y el secuestro del oxígeno atmosférico por el hierro ferroso magmático disuelto en la hidrosfera (revelado por los recitados de hematites y magnetita de las BIF) apoyan la teoría de que en la fecha de la aparición de la vida en la Tierra imperaban condiciones anóxicas y de elevada temperatura.

a) Parece estar claro que la química oceánica arcaica se caracterizaba por los sistemas hidrotermales ya que la velocidad de formación de la corteza oceánica era varias veces superior a la actual ($\approx 1-3 \text{ cm a}^{-1}$) y los gradientes geotérmicos eran el doble de los actuales (G.P. Glasby, 1998), aunque con temperaturas más bajas porque la profundidad oceánica era menor. Los enclaves hidrotermales son propicios para el desarrollo de quimiolitotrofos termo o hipertermófilos anaerobios dependientes de minerales reducidos (CH_4 , H_2 , S, H_2S y Fe^{++}). Se ha comunicado que el metamorfismo hidrotermal de rocas ultramáficas y siderita produce gran variedad de sustancias carbonadas a través de una síntesis de tipo Fischer-Tropsch (Ver 6.3.1.II.C).

b) Los estromatolitos actuales, propios de ambientes hipersalinos o hipertermófilos, son ecosistemas complejos formados por una superficie de crecimiento constituida por cianobacterias mucilaginosas, un subtapete de bacterias facultativas y fotosintéticas (rojas y verdes) y una zona anóxica inferior de eubacterias y arqueobacterias anaerobias (sulfatorreductores y metanógenos). Cuando las condiciones permanecen constantes, la superficie del tapete conserva la forma, adaptándose al contorno de las capas subyacentes, pero cuando se deposita lodo o precipitan sales, las cianobacterias se desprenden de sus envolturas y se deslizan a la superficie, siendo seguidas por las bacterias fotosintéticas, que dejan su espacio a los anaerobios. El resultado es la formación de otra capa. Los estromatolitos fósiles son estructuras organosedimentarias cilíndricas de hasta 1 m de diámetro por 1 m de altura constituidas por capas carbonatadas o silíceas agrupadas en formaciones recifales. Aunque originariamente se interpretaron como organismos, los estudios de S.A. Tyler y E.S. Barghoon (1954) reconocieron que son tapetes bacterianos y sedimentos.

Tanto en los pedernales y diques hidrotermales de los grupos Warrawoona (Pilbara, Australia) y Onverwacht (Baberton, África del Sur) se han encontrado estromatolitos, microfósiles de bacterias fotosintéticas e indicios isotópicos de reducción de sulfato y fijaciones de CO_2 y N_2 . N. Grassineau *et al.* (1999) han indicado que la abundancia de los isótopos ^{12}C y ^{32}S en sedimentos de -3,5 Ga apoyan la existencia de metanógenos y sulfatorreductores recicladores. B. Rasmussen (2000) ha presentado indicios microscópicos en favor de la existencia de quimiótrofos hipertermófilos en rocas volcánicas submarinas de edad -3,2 Ga. No obstante, A. Lazcano *et al.* (2003), basándose en que la vida media a 100°C de los azúcares y bases es de minutos/días-pocos años, creen que la posición filogenética basal de los hipertermófilos se debe a adaptaciones secundarias.

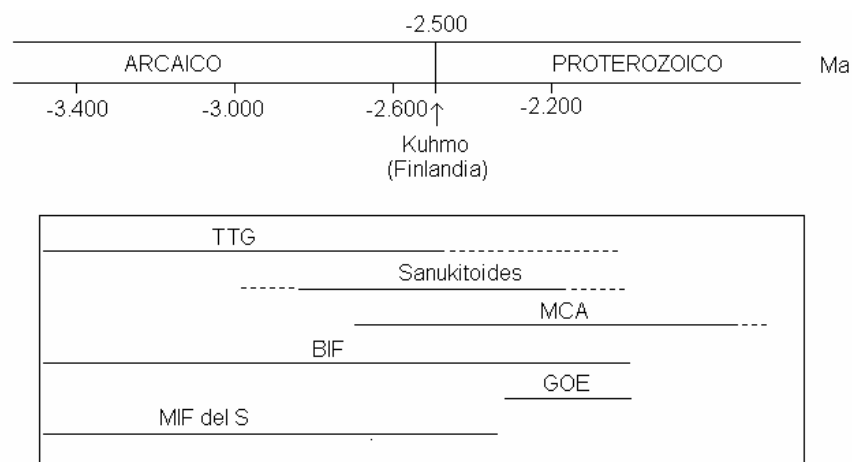
Según W. Schopf (2000), los estromatolitos del Pedernal de Apex (grupo Warrawoona), de -3,5 a -3,2 Ga, fueron construidos por cianobacterias oxigénicas pero M. Brasier *et al.* (2004) lo cuestionan. A.C. Allwood *et al.* (2006) han estudiado el arrecife del Pedernal de Strelley Pool, de -3,43 Ga, y han identificado siete morfotipos celulares. F. Westall *et al.* (2006) han analizado los tapetes microbianos de los sedimentos evaporíticos litorales de Baberton (-3,47 Ga) en relación con la luz UV y

han llegado a la conclusión de que la atmósfera debía contener protectores (distintos del O₃) y los microorganismos sistemas reparadores. B. Rasmussen *et al.* (2008) han usado técnicas isotópicas mejoradas y han obtenido unos resultados que parecen contradecir la idea de la aparición de la fotosíntesis oxigénica en el Arcaico.

4.4. INTERACCIÓN VIDA-TIERRA

Los marcadores geoquímicos (especialmente los sanukitoides, de petrología intermedia entre las TTG arqueanas y las andesitas calcoalcalinas modernas) indican que la frontera Arcaico-Proterozoico (-2.5 Ga) señala uno de los cambios geológicos más importantes de la historia terrestre (Fig. 4.22).

Figura 4.22. Transición Arcaico-Proterozoico (H. Martin *et al.*, 2006).



Aunque el enfriamiento del planeta es gradual, la transición indica la existencia de un umbral: deshidratación de los magmas a más o a menos de 700° C. Este cambio en la petrogénesis magmática lleva emparejados otros en el estilo tectónico y en el predominio de los procesos juveniles o recicladores:

a) En el Arcaico se da una tectónica vertical. El emplazamiento de komatiitas y BIF sobre rocas menos densas genera un gradiente inverso de densidad que favorece movimientos verticales (sagducción). En los tiempos más modernos predominan los empujes tangenciales.

b) Durante la historia primitiva se produce un aumento de la corteza continental por extracción del material del manto o de la corteza oceánica en subducción. Posteriormente ya no se forma más corteza continental sino que sólo se recicla. Los nuevos magmas corticales se producen por fusión de corteza cortical más antigua.

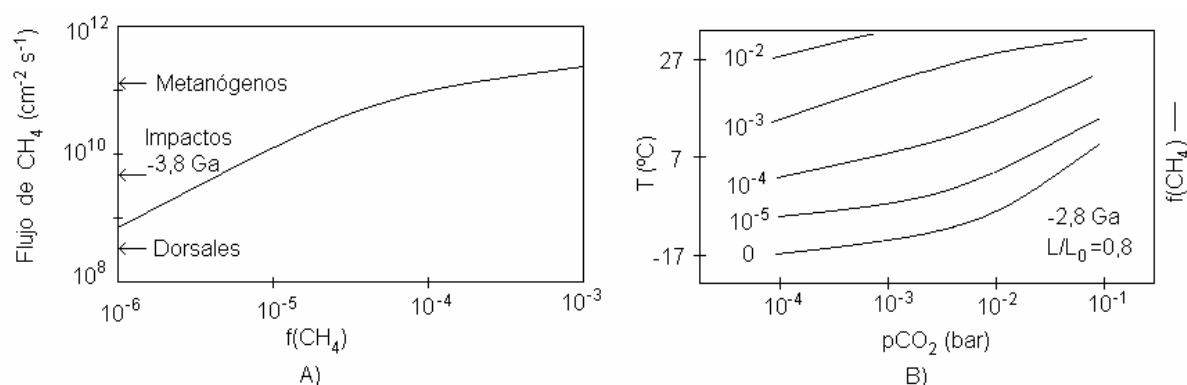
I. METANO Y FYS

Como se ha visto en 4.2.1.II, la paradoja de la debilidad del Sol joven (*faint young Sun*, FYS) se refiere a que la luminosidad del Sol (L) ha ido creciendo monótonamente desde la época de la formación de la Tierra (t_0) hasta el valor actual (L_0) según la expresión (D.O. Gough, 1981):

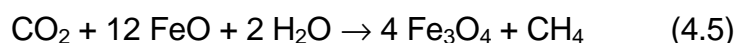
$$L = L_0/[1 + (0,4 t/t_0)] \quad (4.4)$$

Hasta hace poco la paradoja se resolvía apelando al efecto invernadero del CO₂. Datos empíricos (estudio de paleosuelos de edad comprendida entre -2,8 y -2,2 Ga) y la poca actividad que, en teoría, debería tener el ciclo carbonato-silicato han permitido a J.F. Kasting (2005) proponer una solución basada en el metano si su concentración en la atmósfera hubiera sido como la actual. La vida media de este gas (con fuerte efecto invernadero) en una atmósfera anóxica es de 10³-10⁴ años en vez de los 10-12 años de la actualidad.

Figura 4.23. A) Producción/concentración del metano en la atmósfera. B) T_s en función de pCO₂ y f(CH₄).



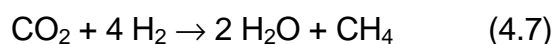
En la Fig. 4.23 A se representa el flujo del metano en función de su razón de mezcla. En el Hadeano, el metano podía proceder de la serpentización de las peridotitas en las dorsales oceánicas:



o de impactos de los condritos carbonosos:



J.F. Kasting *et al.* (2001) han propuesto un modelo acoplado ecosistema-clima para el Arcaico tardío (Cuadro 4.10) basado en el origen biológico del metano según la reacción



(u otras parecidas, Ver 8.3.I) y la T_s y composición atmosféricas (Fig. 4.23 B).

Cuadro 4.10. Modelo del clima del Arcaico según J.F. Kasting *et al.* (2001).

El modelo queda descrito por el sistema algebraico:

$$T_s = F[\log f(\text{CH}_4), \log p\text{CO}_2]$$

$$\Delta G = \Delta G^0 + RT \ln [p\text{CH}_4 (\text{H}_2\text{O})^2] / [p\text{CO}_2 p\text{H}_2^4] \quad (4.8)$$

$$f(\text{CH}_4) = [f_{\text{total}} (\text{H}_2) - f(\text{H}_2)]$$

donde F es un polinomio de tercer grado en x e y que se ajusta a las curvas de la Fig. 4.23 B.

Cuando el sistema (4.8) se resuelve para diferentes condiciones de contorno, se obtienen los resultados siguientes:

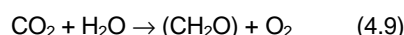
a) Ecosistema anaerobio

i) Para la mayoría de las condiciones se tiene $f(\text{CH}_4)/f(\text{H}_2)=10^{-30}$, siendo las razones más altas para las atmósferas más ricas en hidrógeno.

ii) Para éstas se dan escenarios en los que se cumple $p\text{CH}_4 > p\text{CO}_2$. Es decir, si la atmósfera arcaica hubiera sido rica en hidrógeno, el efecto invernadero necesario para compensar FYS habría estado producido por el metano biogénico. Para $f(\text{CH}_4)/f(\text{CO}_2) > 0,6$ se habría producido una niebla hidrocarbonada que apantallaría la luz UV.

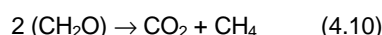
b) Ecosistema con oasis aerobios

Los biomarcadores indican que en la Tierra de -2,7 Ga había cianobacterias que vivían transformado los minerales en biomasa gracias a la energía de la luz:

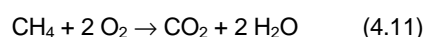


La producción neta de O_2 depende de lo que ocurriera con el carbono orgánico (CH_2O):

i) Si es soterrado con los sedimentos, llegaría a acumularse en la atmósfera (Ver 4.4.II), pero si es degradado por fermentación y metanogénesis:



los metanotrofos podrían eliminarlo según:



ii) Sin embargo, consideraciones termodinámicas de esta reacción y supuestos cinéticos indican que la metanotrofia no pudo rebajar el metano atmosférico.

Es creencia general que la drástica reducción del CH_4 que disparó la glaciación Huroniana se debió a su destrucción por reacción con el O_2 fotosintético.

II. OXIDACIÓN DEL PLANETA

La idea de que la Tierra se ha ido oxidando paulatinamente está muy bien documentada en el registro geoquímico (BIF, lechos rojos, conglomerados con uraninita y pirita, sulfatos evaporíticos y paleosuelos) y ha sido confirmada por el fraccionamiento de los isótopos del azufre (Cuadro 4.11)

Cuadro 4.11. Fraccionamiento isotópico del azufre.

Como se ha indicado en el Cuadro 3.4, el fraccionamiento isotópico puede ser independiente (MIF) o dependiente (MDF) de la masa según que los procesos tengan lugar en fases gaseosa o acuosa. El que la firma isotópica quede registrada (en las rocas) depende de las condiciones ambientales (F.J. Kasting, 2001). Así, en una atmósfera empobrecida en oxígeno, el azufre puede darse en todos sus estados de oxidación, desde -2 (H_2S gaseoso) hasta +6 (SO_4^- acuoso). En una atmósfera enriquecida en oxígeno, la mayoría del azufre se encuentra como sulfato acuoso. Por tanto, la probabilidad de transferir MIF o MDF a los registros depende del oxígeno atmosférico. Antes de -2,45 Ga, el ciclo del azufre se circunscribía fundamentalmente a reacciones atmosféricas pero después de -2,1 Ga quedaron registrados MDF (J. Farquhar *et al.*, 2000).

Sabiendo que $(\Delta^{34}\text{S}) = \delta^{34}\text{S}_{\text{sulfato}} - \delta^{34}\text{S}_{\text{sulfuro}}$ (A.D. Anbar y A.H. Knoll, 2002), para las rocas más antiguas de -2,45 Ga se tienen valores de $\Delta^{34}\text{S} < 20 \text{‰}$ y para las rocas más modernas se tiene $\Delta^{34}\text{S}$ de 40 a 65 ‰ (el último valor corresponde a la actualidad).

En la oxidación terrestre cabe considerar tres etapas (K. Fennel *et al.*, 2005):

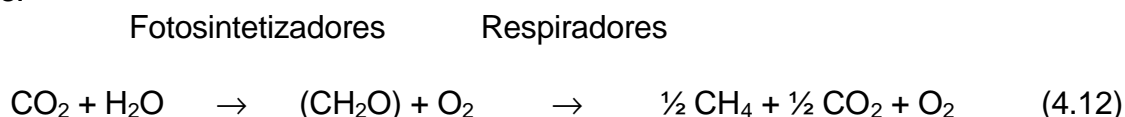
a) En el Arqueano sólo había en la atmósfera pequeñas cantidades de oxígeno (derivadas de la fotólisis del agua y escape de hidrógeno). Incluso después de aparecer la fotosíntesis oxigénica, los niveles de dicho gas seguían siendo bajos porque su producción era sobrepasada por sustancias reductoras de origen volcánico e hidrotermal (H_2 , CO , H_2S , Fe^{++} , etc.). En algunos microambientes oceánicos localizados (estromatolitos) podría haber habido oxígeno (oasis óxicos).

b) Bien porque el suministro de sustancias reductoras decreciera o porque la producción de oxígeno aumentara (o ambas cosas), este gas empezó a acumularse en la atmósfera y en las capas superiores del océano.

c) En la tercera etapa, el océano profundo comenzó a oxidarse (o a sulfidarse) y dejaron de formarse las BIF. Para explicar el retraso de la oxidación del océano profundo hay que considerar la geoquímica del carbono, oxígeno y nitrógeno (y otros) e invocar un cambio en el equilibrio entre el aporte de sustancias reductoras procedentes del manto y la velocidad de suministro de oxígeno atmosférico.

El predominio de los procesos aeróbicos o anaeróbicos está dictado por el punto de Pasteur, que es $\approx 0,01$ PAL (el nivel actual de O_2 en la atmósfera) o 0,21 atm. ($1 \text{ atm} \approx 1 \text{ MPa} \approx 1000 \text{ mbar} \approx 760 \text{ mm Hg} \approx 5 \text{ PAL}$). Aunque el oxígeno puede originarse por descomposición térmica o fotólisis UV del vapor de agua, el único proceso que permite explicar la ingente cantidad de oxígeno atrapado en los óxidos férricos (estimada en $2 \times 10^{16} \text{ Tm}$) es la fotosíntesis oxigénica de los estromatolitos antiguos (J.W. Schopf, 2000). Una de las transiciones más impresionantes de la Tierra es el “Episodio de la Gran Oxidación” o GOE (H.D. Holland, 2002) que tuvo lugar hace 2,4 Ga, unos 300 Ma después de haberse desarrollado la fotosíntesis oxigénica (lo que resulta extraño). Durante este episodio, la concentración del oxígeno atmosférico pasó de ser menos de 10^{-5} PAL a más de 0,01-0,1 PAL. El GOE fue confirmado cuando se descubrió que los minerales azufrados de las rocas antiguas presentan una relación isotópica anormal producida por fraccionamiento independiente de la masa (MIF) que solo puede producirse por fotólisis UV (en una atmósfera empobrecida de oxígeno) del SO_2 . ¿Por qué las rocas anteriores y posteriores a -2,4 Ga tienen la misma firma MIF? ¿Por qué no ha quedado registrado el cambio al pasarse de bajos a altos niveles de oxígeno? (J.F. Kasting, 2006).

La mayoría de la productividad primaria (fotosíntesis oxigénica) es usada por los consumidores (respiradores, fermentadores y metanógenos) según las reacciones:



Fermentadores, Metanógenos

Por consiguiente, no es la fotosíntesis oxigénica *per se* la que hace aumentar el O_2 atmosférico sino el impedimento de que el carbono orgánico (CH_2O) se reoxide por los consumidores [el 0,1-0,2 % del carbono orgánico (CH_2O) es soterrado con los sedimentos durante los procesos geológicos].

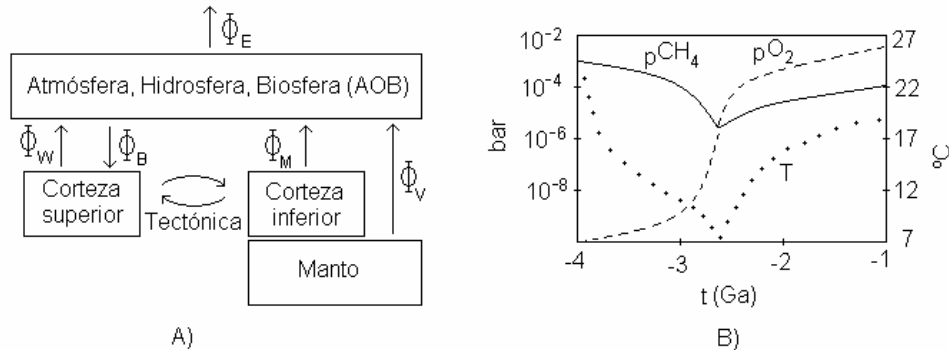
Según D.C. Catling y M.W. Claire (2005) y M.W. Claire *et al.* (2006), la variación del reservorio del oxígeno atmosférico (R_{O_2}) es la diferencia entre el flujo del aporte (fuente, Φ_F) y el de la retirada (sumidero, Φ_S):

$$d(R_{O_2})/dt = \Phi_F - \Phi_S = \Phi_B + \Phi_E - \Phi_V - \Phi_M - \Phi_W \quad (4.13)$$

El soterramiento del carbono en los sedimentos (Φ_B) y el escape hacia el espacio exterior del H_2 (Φ_E) son las contribuciones a Φ_F . La retirada del oxígeno por minerales reductores (H_2 , H_2S , CO , CH_4 , etc) generados en los procesos geológicos inter-

nos (magmatismo Φ_V , metamorfismo Φ_M) y externos (meteorización Φ_W) son las contribuciones a Φ_S (Fig. 4.24 A).

Figura 4.24. Modelo de Claire *et al.* Flujos entre compartimentos (A) y resultados (B).



Si (R_{O_2}) está en estado estacionario, se tiene $\Phi_F = \Phi_S$. Por el contrario, si la concentración de O_2 ha subido, es porque $\Phi_F > \Phi_S$. El incremento de los niveles de oxígeno se debe a un aumento de Φ_F o a una disminución de Φ_S . La mayoría de los investigadores creen que el control principal es un *feed-back* negativo e indirecto de Φ_F . El enigmático retraso del GOE se explica suponiendo que el O_2 atmosférico era secuestrado por el exceso de sustancias reductoras presentes en la Tierra primitiva.

M.W. Claire *et al.* han propuesto un modelo del control del estado rédox de la atmósfera dependiendo del gas dominante (Cuadro 4.12).

Cuadro 4.12. Modelo del Claire *et al.* sobre el estado rédox de la atmósfera.

La atmósfera es oxidante si predomina el O_2 y es reductora si predomina el CH_4 . Si se considera a éste como el único gas reductor (para simplificar), la ecuación (4.13) se puede extender al sistema:

$$\begin{aligned} d[O_2]/dt &= 2\phi_{CH_4} - 2k_{ef}[O_2][CH_4] - k_{esc}[CH_4] + \Phi_B - \Phi_V - \Phi_M - \Phi_W \\ d[CH_4]/dt &= \phi_{CH_4} - k_{ef}[O_2][CH_4] - k_{esc}[CH_4] \end{aligned} \quad (4.14)$$

donde ϕ_{CH_4} es el flujo metanogénico de las comunidades microbianas, k_{ef} es la constante de velocidad de la destrucción de O_2 y CH_4 y $k_{esc}[CH_4] = \Phi_E$. El gas dominante (O_2 actual y CH_4 arcaico) está muy influido por la suma $\Phi_B - \Phi_V - \Phi_M$ y el gas traza (CH_4 moderno y O_2 arcaico) depende reciprocamente del gas dominante. El más ligero desequilibrio entre la producción de oxígeno (por soterramiento del carbono orgánico) y su destrucción por los gases reductores (volcanismo y metamorfismo) es crítico:

$$d[O_2]_{transición}/dt = \Phi_B - \Phi_V - \Phi_M \quad (4.15)$$

El punto de transición de una atmósfera reductora a otra oxidante puede definirse por el parámetro de oxigenación de la atmósfera:

$$k_{ox} = \Phi_F/\Phi_{Sreducidos} \approx \Phi_B/(\Phi_V + \Phi_M) \quad (4.16)$$

y es >1 o <1 para atmósferas oxidantes y reductoras (Fig. 4.24 B).

Según estos autores:

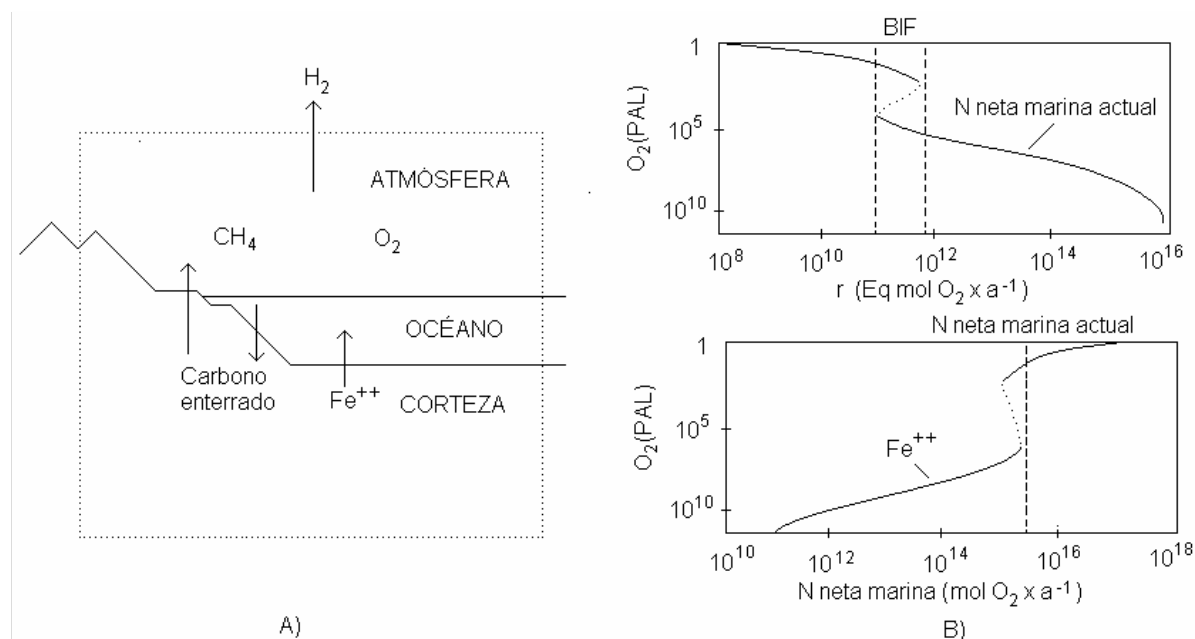
- Una causa posible de la transición atmosférica fue la disminución del flujo de los gases reductores (especialmente metano).
- El Fe^{++} es un factor importante en la evolución del estado rédox de la corteza.
- La metanogénesis compensa la primitiva debilidad solar. No obstante, el CH_4 promueve el escape del H_2 que:
 - reduce el sumidero del oxígeno (aumenta el O_2 atmosférico y oxida la litosfera)
 - enfrija la atmósfera (edad Glacial).
- La historia del oxígeno planetario es una biosignatura astronómica.

C. Goldblatt *et al.* (2006) han propuesto un modelo de atmósfera biestable caracterizado por la existencia de dos estados estacionarios estables, uno de baja concentración de oxígeno ($<10^{-5}$ PAL), que explica el retraso del GOE, y otro de alta concentración, que origina ozono e impide la fotólisis (Cuadro 4.13).

Cuadro 4.13. Biestabilidad del oxígeno atmosférico.

Según C. Goldblatt *et al.* (2006), el balance redox del sistema atmósfera-hidrosfera (Fig. 4.25 A) se puede describir considerando la cantidad de material reductor r (carbono orgánico soterrado en los sedimentos e iones ferrosos) y la de material oxidante sM (debida al escape hacia el espacio del H_2 procedente del metano).

Figura 4.25. Balance redox del modelo de Goldblatt *et al.* (A). Soluciones de estado estacionario para el O_2 .



a) Si N es la productividad primaria oxidada (por los respiradores, fermentadores y metanógenos) y no oxidada (soterrada), el flujo neto de oxígeno es $\Omega_{O_2} N$.

b) El flujo neto de metano (procedente de la descomposición metanogénica menos el que es oxidado por la meta-notrofia $CH_4 + O_2 \rightarrow CO_2 + H_2O$ cuando $O_2 > 0,0002$ PAL) es $\frac{1}{2} \Omega_{O_2} N = \Psi_{O_2} M^{0.7}$.

La ecuación fundamental del estado estacionario del modelo es:

$$\Omega_{O_2} - \Psi_{O_2}(r/s)^{0.7} = 0 \quad (4.17)$$

Esta ecuación tiene dos familias de soluciones estables y una inestable. Las soluciones estables corresponden a altas ($>5 \times 10^{-3}$ PAL) y bajas ($<5 \times 10^{-5}$ PAL) concentraciones de oxígeno. La biestabilidad del oxígeno atmosférico depende de que se forme o no una capa de ozono que, al impedir o no el paso de la luz UV, suprima o no la oxidación del metano (Fig. 4.26 B).

La oxidación de la atmósfera y del océano tuvo un profundo impacto en el metabolismo (Ver 8.3) y propició el desarrollo de la vida pluricelular.

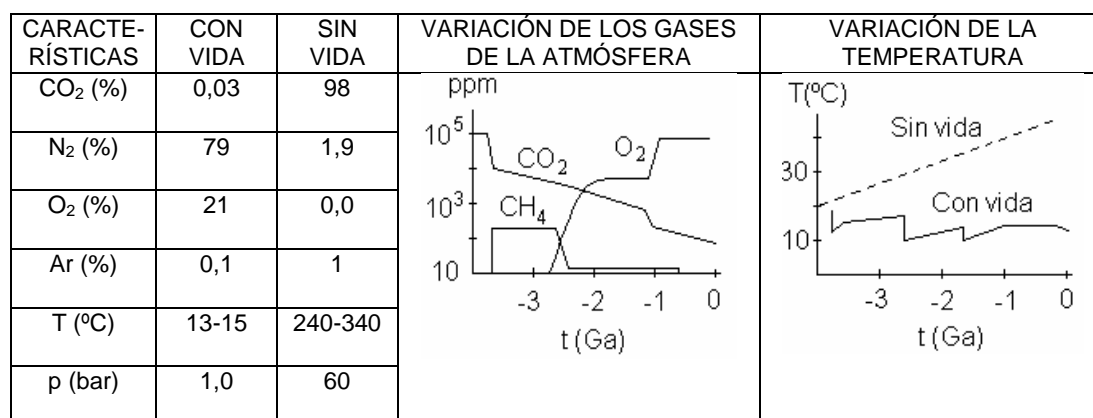
III. HIPÓTESIS DE GAIA

Las mediciones de las relaciones isotópicas realizadas con $^1H, ^2H, ^{12}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{16}O$ y ^{18}O en testigos de sondeo procedentes de muchas localidades y épocas han puesto de manifiesto que la temperatura y las concentraciones de CO_2 y O_2 han variado ampliamente a lo largo de los periodos geológicos. Así, el análisis de las burbujas de aire atrapadas en el testigo de Vostok (una columna de hielo antártico de

2.200 m que abarca un periodo de tiempo de más de 160 Ma) ha revelado el estrecho paralelismo que hay entre la temperatura y la concentración de CO₂ de la atmósfera. Una diferencia de 10°C en la temperatura media mundial y un cambio en el CO₂ de 100 ppm condicionan la existencia de periodos glaciares e interglaciares con el consiguiente retroceso (extinciones) y desarrollo (bioexplosiones) de especies.

Los estudios geoquímicos y geofísicos parecen apoyar la idea de que el planeta tiene capacidad para controlar la habitabilidad (Fig. 4.26) a pesar de haber estado sometido a cambios ambientales cíclicos y estocásticos de origen astronómico y de la debilidad radiativa del primitivo Sol.

Figura. 4.26. Probables concentraciones gaseosas y T terrestres (J. Lovelock, 1988).



La hipótesis de Gaia (J. Lovelock, 1972, 1988) afirma que la vida altera su ambiente físico para mantener las condiciones que la hacen posible a pesar de las influencias desestabilizadoras externas (meteoritos, ciclos de Milankovitch, aumento de la insolación) e inestabilidades internas (acumulación de productos de desecho). “La teoría de Gaia proporciona una visión más productiva de la Tierra y otros planetas” (J. Lovelock, 1988):

- a) La vida es un fenómeno planetario. A esta escala es prácticamente inmortal (¡no tiene necesidad de reproducirse!).
- b) La regulación del ambiente requiere que un número suficientemente grande (y diverso) de organismos ocupen totalmente el planeta.
- c) Deben ampliarse los principios evolutivos y ecológicos.

La hipótesis de Gaia se ha modificado sustancialmente desde que fue formulada y ha dividido a la comunidad científica en dos bandos.

J.W. Kirchner (2003) cree que los dos principios centrales de la teoría, a saber,

- i) los organismos estabilizan su ambiente y
 - ii) los organismos alteran su ambiente en beneficio propio
- son mutuamente inconsistentes. El ambiente es, por definición, lo que comparten los organismos. Un carácter que mejore o empeore el ambiente afectará de igual modo tanto a los que lo porten como a los que no. Por tanto, la selección natural no tendrá efecto.

T. Volk (2003) cree que Gaia podrá comprenderse como un sistema complejo de *feed-backs* que implique subproductos y efectos colaterales.

A. Free y N.H. Barton (2007) han discutido cuatro variantes de la hipótesis.

- a) Variante trivial o aceptada

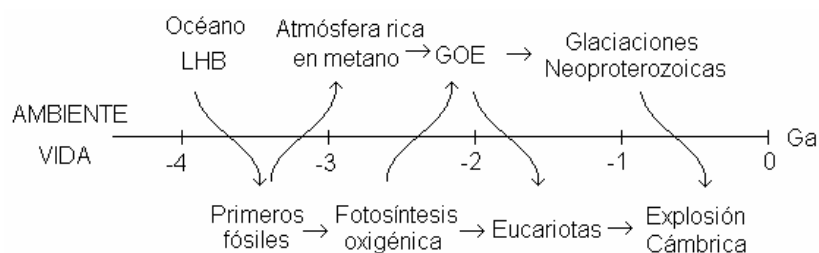
Según Gaia Coevolutiva, la vida afecta al desarrollo del ambiente planetario

que, a su vez, canaliza la evolución futura de aquélla. Es el acoplamiento coevolutivo de organismos (O) y ambiente (E) propuesto por R.C. Lewontin (1983):

$$\begin{aligned} dO/dt &= f(O, E) \\ dE/dt &= f(O, E) \end{aligned} \quad (4.18)$$

o la ascensión de la escalera coevolutiva (Fig. 4.27) de T.M. Lenton *et al.* (2004).

Figura 4.27. Escalera coevolutiva.



b) Variantes no triviales

i) Gaia Optimizadora sugiere que la vida mantiene el ambiente en estado óptimo de manera que la optimización total (la de todos los organismos) se maximiza de algún modo.

ii) Gaia Geofisiológica describe la biosfera como un superorganismo y $O \approx E$.

iii) Gaia Homeostásica constata que los *feed-backs* entre la vida y el ambiente son generalmente estabilizadores y mantienen las condiciones planetarias dentro del rango de habitabilidad a lo largo del tiempo geológico. Los *feed-backs* han podido establecerse casualmente (Gaia Afortunada) o por necesidad (Gaia Probable). En el primer caso, la Tierra sería un planeta privilegiado porque se hallaría en la cola de la distribución de probabilidades de los ambientes planetarios posibles. En el segundo, la Tierra sería un planeta vulgar porque estaría en el rango de valores medios de dicha distribución.

Las acepciones i) y ii) son improbables. ¿Cómo podría ensayarse si Gaia Homeostásica es afortunada o probable? Free y Barton opinan que habría que demostrar que la topología de la red de interacciones O-E está determinada exclusivamente por "subproductos" o tiene también componentes adaptativos. Los subproductos son las consecuencias colaterales ("indeseables") que se derivan de la selección de caracteres adaptativos. Como se ha comentado en el Cuadro 1.5, ésta es una de las fronteras del conocimiento biológico.

CAPÍTULO 5. CÓMO I. PRINCIPIOS.

En primer lugar, se considerarán los principios que permiten comprender lo cognoscible de la biogénesis y posteriormente se describirán y discutirán las teorías propuestas según los enfoques ascendente y descendente. No se logrará resolver el problema hasta que se integren los resultados. No es una tarea sencilla porque se trata de una cuestión de no linealidad: dos causas a y b no producen un efecto $a + b$ sino otro $a \times b$. Es precisamente debido a esta “elemental” propiedad matemática por lo que no se pueden desligar conceptualmente ambos enfoques, aunque, operativamente (quizás el lector pueda verlo como un reto) no hay más alternativas. Todas las dicotomías de la biogénesis (replicación/metabolismo, autotrofia/heterotrofia, compartimentación temprana/tardía,...) son en gran medida reflejos de la no linealidad. En la Tabla. 5.1 se intenta resumir un programa del cómo de la biogénesis.

Tabla 5.1. Un programa causal de la biogénesis.

5. PRINCIPIOS	6. MODELOS ASCENDENTES	MODELOS DESCENDENTES	
Información	Micromoléculas	7, 8 FILOGÉNICOS	9. AUTOPOIÉTICOS
Espacio químico	Macromoléculas	Antes de LUCA	Sintéticos Mundo del RNA Mundo de las interacciones proteínicas
Procesos químicos	Sistemas complejos	LUCA	
Multiplicación molecular	Información composicional	Mundo de las RNP	
Autoensamblaje	Modelos heterogénicos	Mundo del DNA	
Evolución	Modelos autogénicos	Mundo de los virus	Semisintéticos
Análisis filogénico	Información secuencial	Metabolismo	Computacionales

La formación y comportamiento de los conjuntos químicos complejos, sean heteropolímeros lineales (HPL) o conjuntos no covalentes de moléculas (CNC) es la clave de la biogénesis. Los conceptos fundamentales para su comprensión los aporta la Informática, la Cinética y la Termodinámica. Existe un interesante debate sobre los papeles de la selección y la autoordenación (funcionalismo-estructuralismo) que podría resolverse pronto. Un sistema prebiótico abierto (de no equilibrio) con propiedades autocatalíticas experimenta autoordenación y la condición necesaria para convertirse en protobiótico es que la autorreproducción (replicación autodirigida) evolucione por deriva aleatoria y/o selección.

5.1. INFORMACIÓN

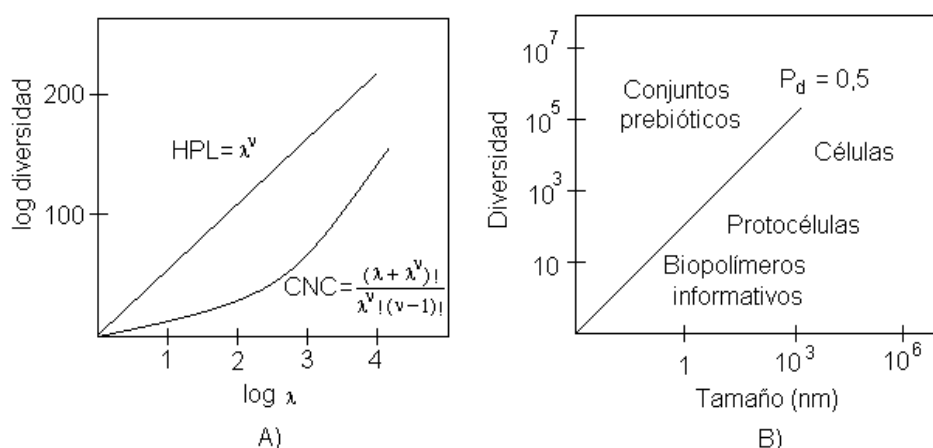
Según H.P. Yockey (1974) “Generar, almacenar, transcribir y duplicar información es el criterio que distingue lo vivo de lo no vivo” y según M. Eigen (2000) “La información es el principio organizador de todos los niveles de la vida”. Los sistemas biológicos son inherentemente cognitivos y teleomáticos, esto es, funcionan con alguna finalidad, propiedad que ha conmovido desde antiguo a los pensadores. E. Kant se refirió a ello con la magnífica expresión “intencionalidad sin intención” (*Crítica del juicio*, 1790). P.A. Corning y S.J. Kline (1998) han conceptualizado la adaptación como información de control.

Un mensaje (sea musical, gramatical, químico o de cualquier otra índole) se puede representar (codificar) mediante símbolos específicos (codificación analógica) o por combinaciones v -arias de λ símbolos de un alfabeto. Si éstos son números se habla de codificación digital. La codificación se efectúa construyendo un grafo (árbol de decisión) que expresa el número de pasos y el tipo de decisión que hay que tomar para combinar v veces los λ símbolos. Si se usan árboles bifurcados (de decisión

equiprobable) se obtiene una codificación binaria muy útil en la comunicación radioeléctrica [transmisión de un pulso de corriente o señal (1) o su ausencia (0) por “un canal sin ruido”]. Esta ligadura ha propiciado el empleo de \log_2 . La cantidad de información contenida en una decisión binaria se llama bit.

La hipótesis darwiniano-molecular de la vida defiende que la información que requiere un sistema para vivir es estructural y ha surgido al operar las leyes físicas y químicas sobre las moléculas prebióticas. La información estructural se puede codificar en un heteropolímero lineal (HPL), como proteínas o ácidos nucleicos, o en un conjunto no covalente de moléculas más simples (CNC), como péptidos, lípidos anfipáticos, azúcares, etc. En el primer caso se habla de genoma secuencial y en el segundo, de genoma composicional. El espacio químico y la capacidad de codificación (Fig. 5.1 A) y transmisión (Fig. 5.1 B), y de evolución, es mucho mayor en los genomas secuenciales de los HPL que en los genomas composicionales de los CNC.

Figura 5.1. Codificación de información en HPL y CNC (A) y su replicación (B). λ es la heterogeneidad y v la longitud.



Los genomas composicionales no requieren mecanismos complejos (S. Kauffman, 1993; H. Morowitz, 1996; D. Segré y D. Lancet, 2000) porque la transmisión de información composicional P_d sólo depende del número de especies moleculares m y del número medio de copias r de cada una:

$$P_d = (1 - e^{-r}) m \quad (5.1)$$

La línea que separa los conjuntos que tienen al menos dos copias de los que no, se llama barrera de Morowitz ($P_d = 0,5$).

B-O. Küppers (1990), C. Adami (2004) y H.P. Yockey (2005) han discutido los aspectos sintácticos (cantidad de información y transmisión) y semánticos (significado o utilidad biológica) de los mensajes. El origen de la vida es el origen de la información genética y epigenética por internalización de la información abiótica.

5.1.1. INFORMACIÓN SINTÁCTICA

Información es lo que permite a un observador predecir las propiedades de un sistema con mayor precisión que hacerlo al azar. C.E. Shannon (1948) y C.E. Shannon y W. Weaver (1949) sentaron las bases de la teoría de la comunicación con dos famosos teoremas:

a) La cantidad de información (entropía H o de Shannon-Weaver) de un mensaje (bit) depende de su sorpresa (o probabilidad) p :

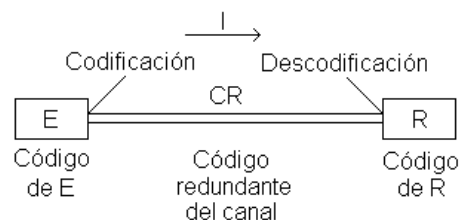
$$H = -p \log_2 p \quad (5.2)$$

b) La cantidad de información C que puede transmitirse por un canal (bit s^{-1}) depende de la anchura de banda W y de la relación entre señal S y ruido N :

$$C = W \log_2 (1 + S/N) \quad (5.3)$$

En realidad, la información mide la correlación (comunicación) entre una entrada (emisor E) y una salida (receptor R) a través de un canal ruidoso CR . Entre E y R debe establecerse un código (o más) que hay que proteger del ruido (añadiendo información redundante), lo que supone un coste energético (Fig. 5.2).

Figura 5.2. Elementos de la comunicación.



La mayoría de las investigaciones bioinformáticas realizadas hasta la fecha conciernen a la ecuación (5.2), habiéndose descuidado un poco la (5.3).

Un HPL de heterogeneidad λ y longitud v es una variable aleatoria X que puede adoptar los estados x_1, x_2, \dots, x_N , siendo p_1, p_2, \dots, p_N la distribución de probabilidades. Si X se encuentra en el estado x_i de probabilidad p_i , la entropía de Shannon (o Shannon-Weaver) viene dada por la ecuación:

$$H(X) = -\sum_{i=1,v} p_i \log_2 p_i \quad (5.2')$$

$H(X)$ toma un valor máximo cuando todas las posiciones son equiprobables y $p_i = 1/N$. Si los estados tienen la longitud v y están formados a partir de un alfabeto λ , entonces se puede escribir:

$$H_{\text{máx}} = -\sum_{i=1,v} 1/N (\log_2 1/N) = \log_2 N = \log_2 \lambda^v \quad (5.4)$$

ya que se tiene la máxima incertidumbre sobre el sistema.

La entropía de Shannon de un CNC se cuantifica por su complejidad composicional. Si n_i son las especies moleculares, se tiene:

$$H_{\text{máx}} = \sum_{i=1,m} \log_2(n_i!)/\log_2(N!) \quad (5.4')$$

H.P. Yockey (1977, 2005) y P.A. Corning y S.J. Kline (1998) han comentado que la comparación de las ecuaciones de Shannon y de Boltzmann ha confundido a muchos autores (Cuadro 5.1).

Cuadro 5.1. Entropías de Shannon-Weaver y de Boltzmann.

E. Schrödinger (1944) modificó la ecuación de Boltzmann $S = k_B \ln W$ (Ver Cuadro 5.4) a otra que considera el desorden D del sistema: $S = k_B \ln D$. Por tanto, se puede escribir:

$$-S = k_B \ln (1/D) = k_B \ln O$$

donde O es el orden. L. Brillouin (1962), llamó negentropía a la información, un término rechazado por H.P. Yockey puesto que el tercer principio de la Termodinámica indica que el estado más ordenado tiene entropía cero. La entropía de Shannon no es negentropía y este término debe ser “exorcizado”.

Información y orden están relacionados proporcionalmente $I = k O = k e^{(-S/k_B)}$ según T. Stonier (1996). Si k es el contenido de información de un sistema cuando su entropía absoluta es 0, se tiene:

$$I = I_0 e^{(-S/k_B)}$$

ecuación que expresa la relación inversa entre información y entropía. En un sistema termodinámico en equilibrio, no hay correlación entre los estados, la entropía es máxima y la incertidumbre es completa. Las entropías de Shannon y de Boltzmann no son comparables: la primera es adimensional, la segunda, dimensional ($J K^{-1}$).

La entropía de Shannon-Weaver es información potencial.

5.1.2. INFORMACIÓN SEMÁNTICA

La información mide la “desviación de la independencia” (=dependencia) existente entre dos variables aleatorias (Cuadro 5.2). Es, por consiguiente, una magnitud contextual. El mensaje *Sobre el origen de la vida* es imposible o carece de información si E y R desconocen el castellano.

Cuadro 5.2. Entropías mutua y condicional.

Sean dos variables X e Y que pueden encontrarse en N x M estados:

- a) Si las variables son independientes, se puede escribir $H(XY) = H(X) + H(Y)$.
- b) Si pueden interactuar (comunicarse) a través de un canal sin ruido, la entropía mutua o relación entre la entrada y salida será:

$$I(X:Y) = H(X) + H(Y) - H(XY) \quad (5.5)$$

La entropía de X dada la de Y se llama entropía condicional de X y se escribe $H(X|Y) = H(XY) - H(Y)$, siendo $H(Y)$ la entropía marginal. Entonces:

$$I(X:Y) = H(X) - H(X|Y) \quad (5.5')$$

$H(X)_{\text{máx}}$ es entropía incondicional. Si al realizar observaciones sobre X y comprobar que unas posiciones son más probables que otras, habrá disminuido la incertidumbre. Sea $H(X)_{\text{act}}$ este valor actual no máximo, que puede calcularse al conocer la distribución de probabilidades actuales $p_j(i) = n_j(i)/N$ contando el número de ocurrencias del resto λ_i en la posición j desde la primera a la última. Entonces se tiene:

$$H_{\text{act}} = -\sum_{j=1,v} \sum_{i=\lambda_i} p_j(i) \log_2 p_j(i) \quad (5.6)$$

Información I es la diferencia de incertidumbres:

$$I = H(X)_{\text{máx}} - H(X)_{\text{act}} \quad (5.7)$$

y es una cantidad relativa (como los potenciales) ya que sólo mide una diferencia con respecto al referencial $H(X)_{\text{máx}}$.

El fago Φ X174 tiene un genoma de DNA monocatenario de $v = 5.386$ nucleótidos con la información suficiente (11 genes, el 95% de la secuencia) para secuestrar la maquinaria metabólica de *E. coli* y replicarse. La información (sintáctica):
i) en nucleótidos (5'GAGTT ... CTGCA3') es $H_{\text{máx}} = 2 \times 5.386 = 10.772$ bit y
ii) en binario (1100110101 ... 1001111000) es $H_{\text{máx}} = 1 \times 10.772 = 10.772$ bit

Una secuencia es una variación con repetición (VR) de v elementos tomados de λ en λ . El análisis combinatorio indica que habrá $VR_{v,\lambda} = \lambda^v$ secuencias y que cada una tiene una probabilidad $P(X) = \lambda^{-v}$. Pero según la teoría de la información hay $2^{vI} = e^{H_{\text{máx}}}$ secuencias con una probabilidad $P(X) = 2^{-vI} = e^{-H_{\text{máx}}}$. Para Φ X174 se tiene, respectivamente, $4^{5.386} \approx 10^{3.242}$ y $e^{5.386} \approx 10^{2.339}$ y la relación $\lambda^v / 2^{vI} = 10^{903}$ indica que hay muchísimas secuencias que no tienen información.

Se han hecho varios intentos para definir la información semántica.

a) Complejidad algorítmica

La riqueza informativa o complejidad algorítmica de Kolmogorov-Chaitin (G. Chaitin, 1974) de un mensaje de v elementos $[KC(v)]$ viene dada por el algoritmo (programa informático) más corto que lo genera cuando se corre en una máquina de Turing (Ver Cuadro 9.1). La secuencia AAAAA...AAAAA de longitud 5.386 nucleótidos es simple y puede comprimirse en el algoritmo "escribir 5.386 veces A". Aunque su información sintáctica es 10.772 bit, la información semántica es 0 bit. Por el contrario, la secuencia GAGTT... CTGCA, de la misma longitud, es compleja y no puede comprimirse en un algoritmo más sencillo que la propia secuencia (Tabla 5.2).

Tabla 5.2. Secuencias nucleotídicas simple y compleja de longitud 5.386.

ALGORITMO	H (bit)	SECUENCIA	I (bit)
"escribir 5386 veces A"	304	AAAAA...AAAAA	0
"GAGTT...CTGCA"	10.772	"GAGTT ... CTGCA"	8.079

Es muy difícil calcular el contenido de información del programa genético del fago Φ X174. Es evidente que no todos los restos de una secuencia informativa portan información. Los que codifican el centro activo de una enzima o el sitio de unión a un ligando constituyen ligaduras físicas que no pueden modificarse (por mutación o sustitución experimental) dado que se perdería la funcionalidad (utilidad biológica o idoneidad). Suponiendo una información media por posición de 1, 5 bit en lugar de la máxima se obtienen 8.079 bit. Esta secuencia es una de las $10^{3.242}$ posibles del espacio de secuencias, una de las $10^{2.339}$ que tienen contenido informativo y la única (o casi única) capaz de parasitar a *E. coli*.

b) Complejidad física

Definir la información de una secuencia por su incompresibilidad o aleatoriedad no tiene sentido biológico porque las secuencias aleatorias no generan organismos. C. Adami y N.J. Cerf (2000) y C. Adami (2002, 2004) han definido la complejidad física de una secuencia (genética) como la cantidad de información codificada en ella relacionada con el ambiente o nicho en la que es funcional. Dicho con otras palabras, es la complejidad algorítmica compartida por la secuencia (G) y la descripción del ambiente (E). Es la entropía mutua $I(G:E)$ de la ecuación (5.5') o diferencia entre la entropía (incondicional) de una población de secuencias "en el vacío" y la entropía (condicional) de la población dadas las fuerzas selectivas que ejerce el ambiente. Por todo lo anteriormente expuesto, para secuencias genéticas se tiene:

$$I(G:E) = H_{\text{máx}} - H(G|E) = v - \sum_i p_i \log_2 p_i$$

donde p_i son las probabilidades condicionales de los n_i genotipos $p_i = n_i/N$. Como el error cometido al estimar p_i en poblaciones no infinitas es grande, se calcula la entropía por posición j : $H(j) = \sum_{i=G,C,A,T} p_i(j) \log_2 p_i(j)$. Entonces $H(G) = \sum_j H(j)$ y, si no hay correlación entre posiciones (epistasia), se tiene:

$$C(G) = I(G:E) = v - \sum_j H(j) = v - j \quad (5.7')$$

donde j son los restos chatarra (*junk*), no funcionales o “neutros”. Un organismo capaz de predecir el ambiente puede explotarlo para sobrevivir. La complejidad física es un buen predictor de la complejidad funcional (idoneidad w) y una buena hipótesis es una ecuación equivalente a la de Boltzmann:

$$I = \log w \quad (5.7'')$$

El único mecanismo necesario para garantizar el aumento de la cantidad de información que una población almacena sobre su nicho es la selección natural. Ésta es un filtro que permite que la información fluya hacia el genoma e impida la fuga. C. Adami y N.J. Cerf (2000) la han definido como un “diablillo de Maxwell” (Cuadro 5.3).

Cuadro 5.3. El diablillo de Maxwell.

Sea una cámara rodeada por un depósito isotérmico y separada en dos compartimentos A y B de igual volumen V por un tabique conteniendo una portezuela sobre la que puede actuar un diablillo. La cámara contiene un gas perfecto a presión p . Cada vez que se acerca a la portezuela una molécula rápida procedente de A, la abre y permite que pase a B. Igualmente, cada vez que se acerca una molécula lenta de B, vuelve a abrir la portezuela y deja que pase a A. Con el tiempo se produce una disminución de entropía S :

$$S = 1/T \int_{2V}^V p dV = 1/T \int_{2V}^V (k_B T/V) dV = -k_B \ln 2 \approx -1 \text{ bit} \times \text{molécula}^{-1}$$

que podría convertirse en trabajo violando el segundo principio de la Termodinámica (Ver 5.3.IV.A).

Pero para que el diablillo opere sobre la portezuela tiene que gastar una cantidad de información por acto de $I = -\log_2 \frac{1}{2} = 1 \text{ bit}$.

5.2. ESPACIO QUÍMICO

5.2.1. GENOTIPOS

El espacio químico se puede expresar con valores numéricos (parametrizar).

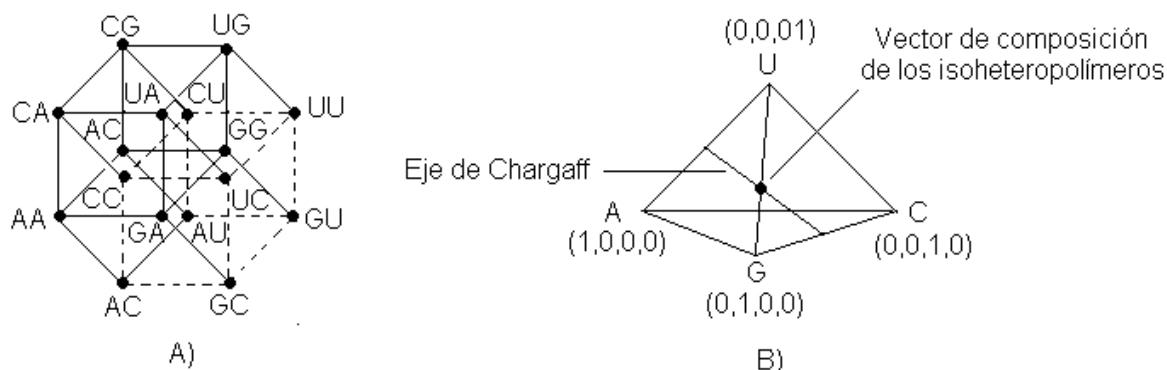
I. ESPACIOS HPL

II.

A) Secuencias de RNA

Como se ha visto en el Cuadro 1.4 un espacio de secuencias se representa por un “hipercubo”, siendo sus propiedades más importantes la dimensión y la métrica. La composición de bases (A, G, C, U) de una secuencia de RNA de longitud v se puede especificar por un vector de composición normalizada \mathbf{c} (a, u, c, g) correspondiente a un punto del simplex de RNA (Fig. 5.3 B). En los vértices se localizan los homopolímeros poliA (1,0,0,0), poliG (0,1,0,0), poliC (0,0,1,0) y poliU (0,0,0,1) y en el centro se halla el vector de composición correspondiente a los isoheteropolímeros ($\frac{1}{4}, \frac{1}{4}, \frac{1}{4}, \frac{1}{4}$), aproximación que considera el campo promedio $p_A = p_G = p_C = p_U$.

Figura 5.3. Hipercubo del espacio de secuencias A, G, C y U de dimensión 2 (A).
Símplex de RNA (B).



La distribución de densidad (número de secuencias) de los vectores de composición viene dada por la ecuación de Shannon-Weaver:

$$H_c = - \sum_B (B/v) \log_2 (B/v)$$

siendo B la composición normalizada de cada una de las cuatro bases. La estabilidad de las secuencias depende de la maximización de los emparejamientos intramoleculares. Si sólo se consideran los pares de Watson-Crick (A•U y C•G) y se tratan equitativamente (aproximación del campo promedio), las probabilidades de emparejamiento de un vector de composición vendrán dadas por la expresión:

$$\langle P_c \rangle = 2 [(A/v \times U/v) + (C/v \times G/v)]$$

$\langle P_c \rangle$ oscila entre un valor mínimo de 0 para los vectores de composición que carecen de pares de Watson-Crick (las aristas AG y UC del símplex) y otro máximo de $\frac{1}{2}$ para los dos vectores de composición localizados en el punto medio de las aristas AU y CG. La recta que une estos dos puntos se llama eje de Chargaff. $\langle P_c \rangle$ disminuye a lo largo de este eje desde los extremos ($\frac{1}{2}$) hasta el centro ($\frac{1}{4}$). Esta disminución se puede interpretar como la propensión de los pares A•U de frustrar los emparejamientos C•G y viceversa. El grado de frustración molecular es:

$$\langle F_c \rangle = 2 (0,5 - \langle P_c \rangle)$$

y puede estimarse a partir de consideraciones termodinámicas. Se puede demostrar que la provincia más “ordenada” del símplex de RNA corresponde a la vecindad del eje de Chargaff. E. Schultes *et al.* (1999) han comprobado que las secuencias de los tRNA y rRNA 5S de las células actuales se ajustan a esta teoría y han definido el concepto de potencial evolutivo de un vector de composición (Ver 5.5.II).

B) Secuencias de proteína

El espacio de secuencias de las proteínas está especificado por un símplex de 20 vértices! (y un vector de composición de veinte componentes).

II. ESPACIO CNC

El estado composicional de los conjuntos moleculares no covalentes está definido por un vector **n** de dimensión igual al tamaño del repertorio N_0 y cuyos

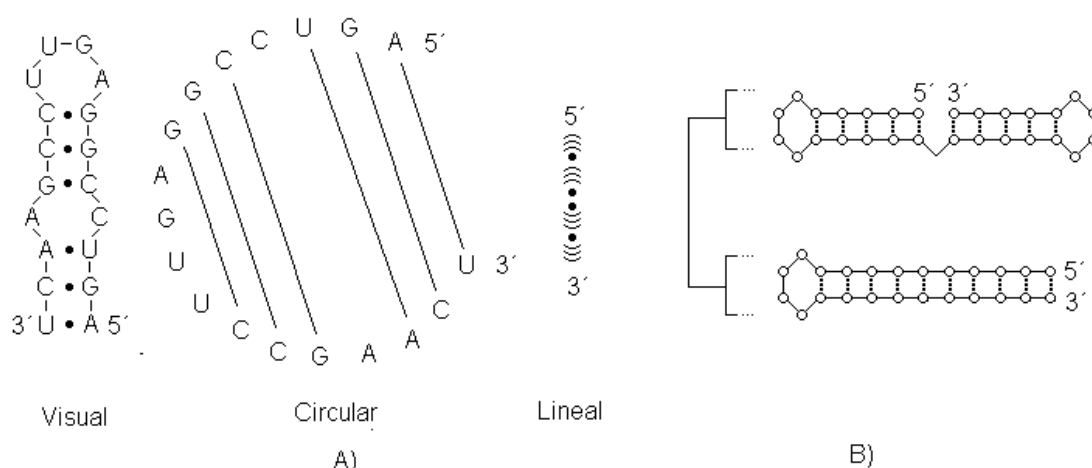
componentes n_i son el número de veces de cada especie molecular. La semejanza de dos conjuntos p y q es el producto escalar $H = (\mathbf{n}_p, \mathbf{n}_q) = (\eta_p, \eta_q)$ donde $\eta = \mathbf{n}/|\mathbf{n}|$, siendo $|\mathbf{n}|$ la norma. $H=1$ significa homeostasia perfecta y $H=0$, ortogonalidad. Cuando $N = \sum n_i \gg N_G$, todos los conjuntos formados aleatoriamente tienen igual \mathbf{n} y $H=1$.

5.2.2. FENOTIPOS

I. RNA

La estructura secundaria de un RNA es un concepto topológico que se refiere al patrón planar de una secuencia compatible con el operador de emparejamiento. Puede representarse de diversas maneras (Fig. 5.4 A) y descomponerse en apilamientos estabilizantes y lazos desestabilizantes. Los pares que destruyen la planaridad se llaman pseudonudos y contribuyen a la estructura terciaria o forma real.

Figura 5.4. Representaciones de la estructura secundaria del RNA (A). Árboles barrera para la secuencia ($v = 33$) GUGUUUGAGAGGAUAUGGCGUUUUUUUGG-AUGC con una barrera de energía de $36,5 \text{ kJ} \times \text{mol}^{-1}$ (B).



La estructura secundaria de mínima energía (mfe) es única y diferente de las que maximizan el número de emparejamientos de bases. Así, el tRNA^{his} ($v = 77$) tiene una mfe con 22 pares de bases mientras que 149.126 estructuras secundarias posibles presentan el número máximo de 26 emparejamientos. La mfe se puede computar mediante algoritmos termodinámicos que consideran las contribuciones energéticas (encontradas experimentalmente) de apilamientos y lazos y no tienen en cuenta los aspectos cinéticos. La energía libre asociada a cada mfe ("forma") define en el espacio de configuraciones (conjunto de formas compatibles con una secuencia) un paisaje cinético en el que las diferencias de energía determinan las probabilidades de interconversión. Los mínimos locales ("valles") están conectados por máximos locales ("sillas de montar" o "collados") que se representan por "árboles barrera" (Fig. 5.4 B).

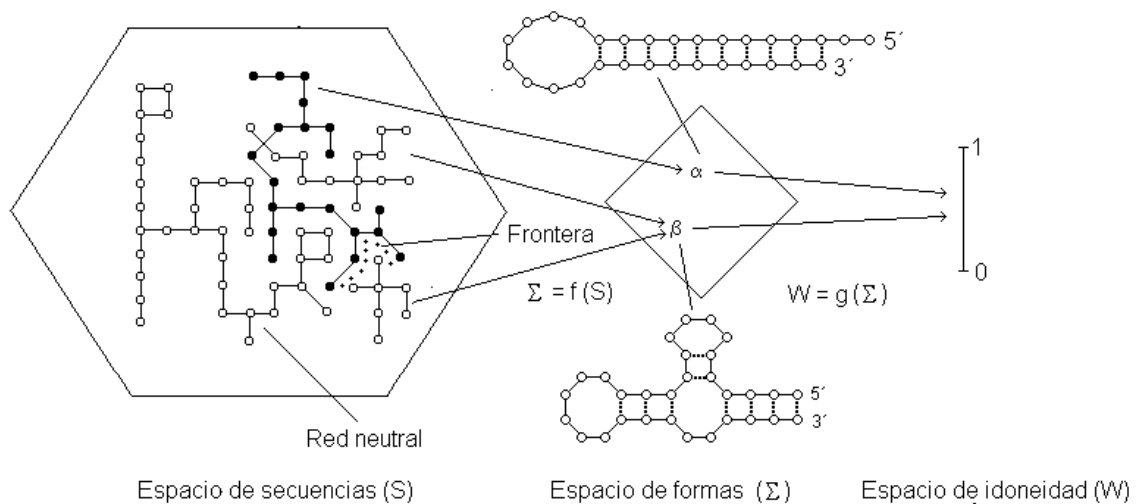
El plegamiento de un RNA es la aplicación $f: S \rightarrow \Sigma$ del espacio de secuencias S de longitud v sobre el espacio de estructuras secundarias de mínima energía Σ . A éstas se le asigna un número real (idoneidad W) según su capacidad de evolución molecular. Se puede escribir $g: \Sigma \rightarrow W$. La forma del estado basal (mfe) más las existentes en el intervalo energético de $5k_B T$ veces la energía de éste es el repertorio plástico o variabilidad de una secuencia. La ocupación de una forma $p(S_i)$ se puede estimar conociendo la función de partición Z :

$$p(S_i) = e^{-[E(S_i)k_B T]} / \sum_i e^{-[E(S_i)k_B T]} \quad (5.8)$$

Una mutación neutra (así llamada porque la selección es incapaz de discriminarla) es la sustitución de un nucleótido en la posición x por otro que preserva la forma mfe. Sin embargo, puede aumentar o disminuir la variabilidad dependiendo del resto de la secuencia (fenómeno denominado epistasia) y, por tanto, afecta al potencial evolutivo o canalización.

La correlación (*mapping*) espacio de secuencias-espacio de formas es asimétrica dado que muchas secuencias se pliegan para originar la misma forma (degeneración, Fig. 5.5). Las posibles secuencias 4^v se pliegan en $S_v = 1,48 \times v^{-3/2} \times 1,85^v$ formas que pueden ser comunes o raras según sean compatibles o no con más o menos secuencias que la media ($4^v/S_v$).

Figura 5.5. Topologías de los espacios de secuencias, formas e idoneidad.



Se puede demostrar que:

- La fracción de secuencias plegables en formas comunes aumenta al hacerlo v .
- La pequeña fracción de formas comunes disminuye al aumentar v y, para cadenas suficientemente largas, casi todas las secuencias se plegarán en un reducido número de formas.
- Las secuencias que se pliegan en la misma forma se distribuyen aleatoriamente en el espacio de secuencias.
- Una muestra evolutivamente representativa (que contenga todas las formas comunes) es una pequeña región (esfera de cobertura) del espacio de secuencias. Así, el espacio de secuencias para $v = 100$ es $4^{100} = 1,6 \times 10^{60}$, mientras que la esfera de cobertura es 4×10^{24} .

Las secuencias que se pliegan en formas frecuentes representan una fracción significativa de las vecinas neutras con uno o dos errores. Estas secuencias conectadas por mutación se llaman redes neutras y posibilitan innovaciones fenotípicas al permitir que se acumulen gradualmente cambios silenciosos. El grado de neutralidad N es la fracción de los $3v$ mutantes con una sustitución respecto al número total de secuencias. Las redes neutras imponen una dinámica de tipo difusivo

a las frecuencias génicas y organizan el espacio de fenotipos. Existe un valor crítico de la conectividad de la red $N_c = 1 - (\lambda/(\lambda-1))$ que marca el rumbo evolutivo:

a) Si $N < N_c$, el espacio S tiene muchas redes neutrales desconectadas y es probable que una mutación produzca cambio de fases (transición evolutiva, puntuación).

b) Si $N > N_c$, S tiene una red neutral gigante y no es probable la transición (estasis).

Una forma β es vecina de otra α si accede fácilmente (por mutación puntual) desde ésta. Si $S(\alpha)$ es el conjunto de secuencias que se pliegan en la forma α , $\partial S(\alpha)$ es el conjunto de las secuencias obtenidas por una mutación puntual (frontera de α) y $S(\beta) \cap \partial S(\alpha)$ es el conjunto de las secuencias plegables en β vecinas de las plegables en α , la accesibilidad de β desde α es:

$$A(\beta \leftarrow \alpha) = |S(\beta) \cap \partial S(\alpha)| / |\partial S(\alpha)| \quad (5.9)$$

La accesibilidad no es una medida de la distancia entre formas porque en general $A(\beta \leftarrow \alpha) \neq A(\alpha \leftarrow \beta)$. El espacio de formas no es métrico. Más significativo evolutivamente que el error genotípico es el error fenotípico el cual puede paliarse debido a la existencia de redes neutrales (Ver Cuadro 5.12 y 6.3.2.II.A).

II. PROTEÍNAS

Las proteínas son las biomoléculas más abundantes, diversas y complejas. Constituyen más del 50 % de la masa celular seca y representan el 80-90 % de las sustancias que contienen los organismos. Son los agentes principales de los atributos biológicos (fenotipo). La palabra proteína fue acuñada por G.H. Mulder (1838) y deriva de un término griego que hace referencia a su propensión para cambiar de forma o lo que ocupa el primer lugar, lo fundamental.

Las proteínas son polipéptidos lineales (catenarios) no aleatorios que se biosintetizan por traducción ribosómica de los mRNA. Un polipéptido es un polímero formado por $v-1$ uniones amídicas $-\text{CO}-\text{HN}-$ (v suele ser del orden $10^2 - 10^5$) entre $\lambda = 20$ α -L-aminoácidos distintos. No aleatorio significa que el orden de los restos R forman una secuencia característica de cada especie desde el extremo amino (R_1) hasta el extremo carboxilo (R_n): $^+_3\text{HN}-\text{CHR}_1-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CHR}_3- \dots -\text{CHR}_n-\text{COO}^-$.

Se ha estimado que las especies terrestres tienen información genética para construir unas 10^{13} secuencias de proteínas. Este número representa una fracción minúscula del espacio de secuencias definido por la longitud media de una proteína procariótica ($v_m = 250$): $20^{250} \approx 10^{325}$. La Clasificación Estructural de las Proteínas (SCOP) las agrupa en familias, superfamilias y plegamientos:

a) Una familia engloba a las secuencias con una identidad de restos superior al 30% y, por tanto, muestra una clara relación evolutiva (homología). Una superfamilia agrupa a las que tienen una identidad de restos menor pero otras consideraciones (estructurales y funcionales) llevan a pensar que comparten un origen.

b) El concepto de plegamiento está relacionado con la estructura y estabilidad.

A) PRINCIPIOS ESTRUCTURALES

El carácter coplanario de los átomos implicados en el enlace peptídico (Fig. 5.6 A) restringe los movimientos de la cadena. Ésta sólo puede rotar por los ángulos Φ y Ψ y al representar sus valores se obtiene un número reducido de estructuras secundarias (Fig. 5.6 B), especialmente la dextróhélice α y las hebras β paralela y antiparalela (Fig. 5.6 C). Unos aminoácidos (como Gly, Ala, Asp) tienen propensión a formar hélices y

Figura 5.6. Esqueleto polipeptídico (A). Representación de Ramachandran (B). Estructuras secundarias más frecuentes (C). Motivos estructurales (D).

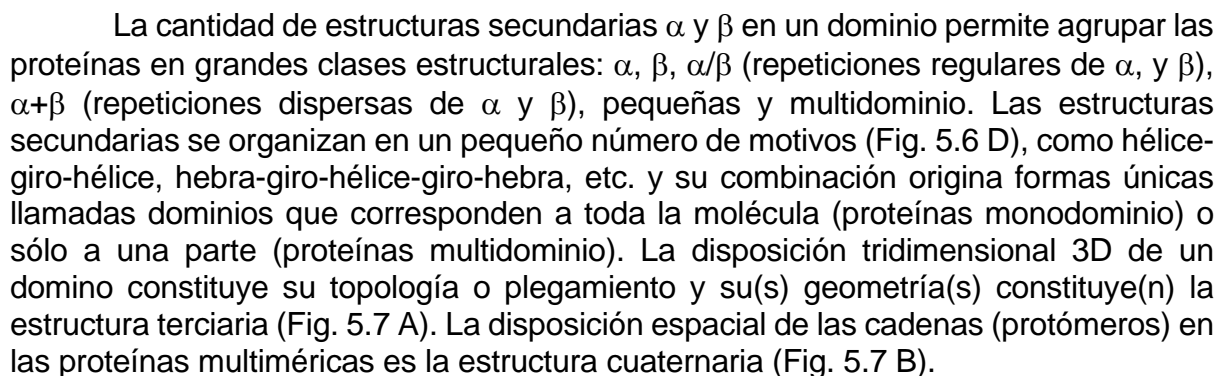


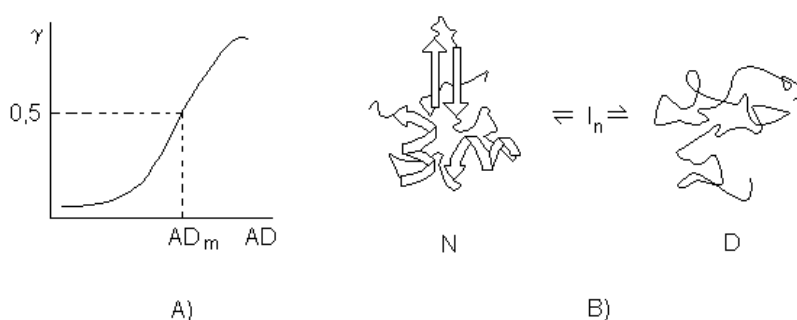
Figura 5.7. Estructuras terciaria de la Mb (A) y cuaternaria (B) de la Hb.



B) PRINCIPIOS DEL PLEGAMIENTO

La geometría extraordinariamente compleja de las estructuras terciaria y cuaternaria depende de las interacciones no covalentes entre los restos (y, por tanto, de la secuencia) y los protómeros, y de las interacciones entre los restos y el disolvente (y, por tanto, de las características fisicoquímicas del entorno). El patrón geométrico que adopta una proteína en el medio intracelular se denomina conformación nativa. Es una estructura de mínima energía (relativa) que presenta actividad, esto es, ejecuta una función esencial de la vida (catalizar reacciones, transportar metabolitos, recibir y transformar señales, controlar procesos, etc.). Cuando ciertos agentes (T, pH, detergentes, radiaciones, sustancias caotrópicas) cambian la conformación nativa se produce desnaturalización. El colapso de la estructura nativa lleva emparejado una pérdida de la actividad biológica.

Figura 5.8. Cinética (A) y representación (B) de la desnaturalización.



Al representar las propiedades conformacionales (viscosidad, rotación óptica, absorción, etc.) en función del agente desnaturante AD se obtiene una curva sigmoideal que indica la existencia de un fenómeno cooperativo entre dos estados (Fig.2.5 A). Una alteración local de la cadena nativa (N) desestabiliza el resto de la estructura casi simultáneamente y se forma un ovillo desplegado al azar (D). Si γ es el grado de desplegamiento, se puede escribir:

$$K_{eq} = (N)/(D) = (1 - \gamma)/\gamma \quad (5.10)$$

Puesto que $\Delta G = -RT \ln K_{eq}$ (Ver 5.3.V), el plegamiento de una proteína resulta del equilibrio entre las contribuciones entálpicas y entrópicas. Los experimentos de desnaturalización-renaturalización (C. Anfinsen, 1957) han puesto de manifiesto que las proteínas no modificadas postraduccionalmente se pueden renaturalizar espontáneamente gracias al efecto hidrofóbico, pero debido a cuestiones cinéticas, el proceso ha de estar catalizado. C. Levinthal (1966) ha demostrado que el plegamiento de una proteína no es un fenómeno aleatorio. Se ha calculado que el espacio de conformaciones de una proteína de 100 restos es del orden de 5×10^{47} . Si el mecanismo de la adquisición de la estructura nativa fuera una búsqueda por tanteo se emplearían 10^{27} años (paradoja de Levinthal).

La velocidad de plegamiento y los mecanismos implicados están determinados por la topología del estado nativo. Las proteínas con repeticiones y contactos de orden bajo (interacciones locales) se pliegan más rápidamente que las que tienen un estado nativo globular y contactos de orden alto (interacciones no locales), con elevado coste entrópico (D. Baker, 2000). El plegamiento de las proteínas grandes está asistido por otras proteínas ("carabinas" o chaperonas) y requiere gasto de energía.

El plegamiento incorrecto de las proteínas tiene importantes repercusiones fenéticas (infecciones priónicas) y epigenéticas (Ver 6.2.II.A).

C) UNIÓN DE LIGANDOS

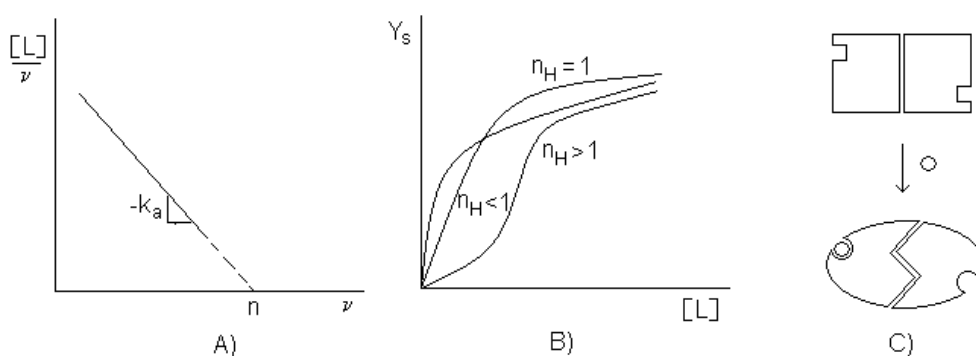
La unión de una molécula (ligando) L a n sitios de unión de una macromolécula M_T (normalmente una proteína) produce un cambio de conformación M_R que dispara un proceso químico muy variado (conjugación mecanoquímica). La unión puede describirse (C. Tanford, 1961) con n constantes de asociación k_a (molar⁻¹):

$$k_{a^1} = [ML]/[M][L], k_{a^2} = [ML_2]/[ML][L], \dots, k_{a^n} = [ML_n]/[ML_{n-1}][L]$$

o con n constantes de disociación k_d (molar):

$$k_{d^1} = [ML_{n-1}]/[ML_n][L], k_{d^2} = [ML_{n-2}]/[ML_{n-1}][L], \dots, k_{d^n} = [M][L]/[ML]$$

Figura 5.9. Representaciones de Scatchard (A) y Hill (B). Cooperatividad positiva (C).



Si todos los sitios son iguales e independientes (tienen la misma k_a) y se llama θ al grado de asociación (probabilidad de que un sitio esté ocupado), se puede escribir $\theta/(1-\theta) = k_a[L]$. El número medio de sitios asociados es $v = n\theta$. De igual forma, si α es el grado de disociación y μ es el número medio de sitios disociados se tiene $\mu = n\alpha$ y $\alpha/(1-\alpha) = k_d[L]$. Considerando la asociación, se obtiene la ecuación de Scatchard:

$$v = nk_a[L] / \{1 + k_a[L]\} \quad (5.11)$$

cuya linealización se representa en la Fig. 5.9 A. Una representación de Scatchard que no sea una recta indica que los sitios de unión no son independientes, esto es, la unión de un ligando a un sitio modifica (aumentando o disminuyendo la afinidad) la unión a otro. Se dice que hay cooperatividad positiva o negativa.

La cooperatividad se puede estudiar definiendo la fracción de saturación $Y = v/n$ y calculando el coeficiente de Hill n_H :

$$Y = k_a[L]^{n_H} / \{1 + k_a[L]^{n_H}\} = [L]^{n_H} / \{[L_{0.5}]^{n_H} + [L]^{n_H}\} \quad (5.12)$$

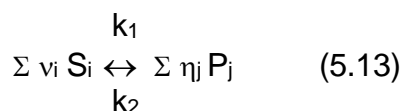
donde $L_{0.5}$ es la constante de semisaturación. En la Fig. 5.9 B se muestran los casos posibles y en la Fig. 5.9 C se representa un modelo mecánico de cooperatividad en un dímero.

5.3. PROCESOS QUÍMICOS

Las transformaciones moleculares constituyen el corazón de la Química (P.W. Atkins, 1992) y los procesos químicos llevados a cabo en sistemas abiertos son esencialmente dinámicos (A. Babloyantz, 1986). Su conocimiento es un requisito para comprender la aparición de la complejidad.

5.3.1. REACCIONES QUÍMICAS

Las reacciones químicas son cambios escalares de materia experimentados por S_i sustratos que se transforman en P_j productos. Si ν_i y η_j son los coeficientes estequiométricos y k_1 y k_2 son las constantes de velocidad de las reacciones directa e inversa, se escribe:



debiendo cumplirse la conservación de masa $\sum \nu_k M_k = 0$ (donde $M_k = S_i + P_j$). La velocidad de reacción es $v = (1/\nu_k)d[M]/dt$, considerándose negativos los coeficientes estequiométricos de los sustratos y positivos los de los productos. La velocidad de reacción en el tiempo t es proporcional a la concentración de los sustratos $[S_i]$. La proporcionalidad depende de la constante de velocidad k y del orden n (el de un componente es el exponente del término de concentración). La mayoría de las reacciones ocurren en pasos sucesivos (reacciones elementales) que implican una o dos moléculas (uni y bimoleculares). Los pasos trimoleculares son raros y los superiores son prácticamente imposibles.

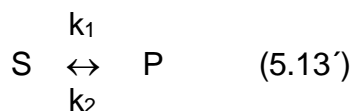
Una ley de velocidad es una ecuación diferencial que describe la velocidad en función de las concentraciones de las moléculas implicadas y de las constantes de velocidad. La determinación experimental de la ley de velocidad (método de la concentración inicial $[M_0]$) permite proponer su mecanismo y resolverla para calcular las constantes y concentraciones. En La Tabla 5.2 se muestran las características de las reacciones elementales más comunes.

Tabla 5.2. Características las reacciones irreversibles.

TIPO	LEY	ORDEN	SOLUCIÓN	k	$t_{1/2}$
$S \rightarrow P$	$-d(S)/dt=k$	0	$(S_0)-(S)=k$	$M s^{-1}$	$(S_0)/2k$
$S \rightarrow P$	$-d(S)/dt=k(S)$	1	$(S) = (S_0) e^{-kt}$	s^{-1}	$\ln 2/k$
$2S \rightarrow P$	$-d(S)/dt = k (S)^2$	2	$(S)^{-1} - (A_0)^{-1} = kt$	$M s^{-1}$	$1/(S_0)k$
$S + Q \rightarrow P$	$-d(S)/dt = k (S)(Q)$	2	$1/[(Q_0)-(S_0)] \ln[(Q)(S_0)/[(S)(Q_0)]=kt$	$M s^{-1}$	$1/(S_0)k$

Vida media $t_{1/2}$ de una sustancia es el tiempo que tarda su concentración inicial $[M_0]$ en reducirse a la mitad: $t_{1/2} = (2^{n-1}-1)/(n-1)k[M_0]^{n-1}$.

Sea la reacción

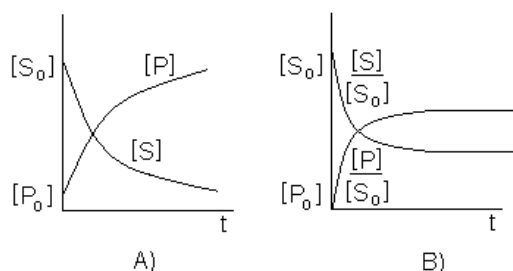


La ley de velocidad es $d[S]/dt = -k_1[S] + k_2[P]$. Como $[S] = [S_0] - [P]$, se tiene $d[S]/dt = -k_1[S] + k_2\{[S_0] - [S]\} = -(k_1 + k_2)\{[S] - k_2/[k_1 + k_2]\}$ y su solución $[S] = [S_0] \{k_2 + k_1 e^{-(k_1 + k_2)t}\} / (k_1 + k_2)$. Entonces, $[P] = [S_0] \{k_2 - k_1 e^{-(k_1 + k_2)t}\} / (k_1 + k_2)$. Para $t \rightarrow \infty$ se tienen $[S_\infty] = k_2 / (k_1 + k_2)[S_0]$ y $[P_\infty] = \{1 - k_2 / (k_1 + k_2)\}[S_0]$. Entonces se puede escribir:

$$[P_\infty]/[S_\infty] = k_1/k_2 = K_{eq} \quad (5.14)$$

K_{eq} se llama constante de equilibrio y es una función termodinámica (Ver 5.3.IV.A).

Figura 5.10. Progreso de las reacciones $S \rightarrow P$ (A) y $S \leftrightarrow P$ con $k_2 = 2k_1$ (B).



Si una reacción se realiza en un reactor cerrado o abierto se obtienen, respectivamente, estados de equilibrio o estacionario independientes del tiempo pero dependientes o no de las concentraciones iniciales (Cuadro 5.4).

Cuadro 5.4. Reacción $S \leftrightarrow P$ en reactores cerrado y abierto.

En la Fig. 5.11 se representa un modelo de reacción química sencilla llevada a cabo en un reactor cerrado y otro abierto. Si (S_F) y (P_S) son las concentraciones de la fuente y el sumidero y ϕ_1 y ϕ_2 son los flujos de entrada y salida, las ecuaciones cinéticas y sus soluciones se resumen en la Tabla 5.3.

Figura 5.11. Reactores cerrado y abierto donde se realiza la reacción $S \leftrightarrow P$.

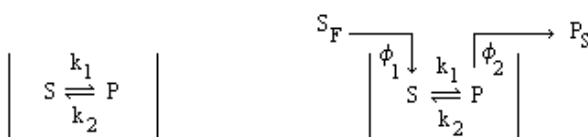
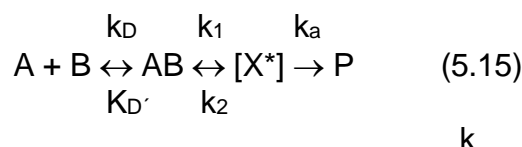


Tabla 5.3. Ecuaciones cinéticas y soluciones de la reacción $S \leftrightarrow P$.

	SISTEMA CERRADO	SISTEMA ABIERTO
Ecuaciones de velocidad	$d(S)/dt = -k_1(S) + k_2(P)$ $d(P)/dt = k_1(S) - k_2(P)$	$d(S)/dt = \phi_1[(S_F) - (S)] + k_2(P) - k_1(S)$ $d(P)/dt = k_1(S) - k_2(P) - \phi_2[(P) - (P_S)]$
Soluciones	$(S_{eq}) = k_2(S_0)/(k_1 + k_2)$ $(P_{eq}) = k_1(S_0)/(k_1 + k_2)$	$(S_{est}) = \{\phi_1 k_2 + \phi_1 \phi_2\} (S_F) + k_2 \phi_2 (P_S) / D$ $(P_{est}) = \phi_1 k_1 (S_F) + [k_1 \phi_2 + \phi_1 \phi_2] (P_S) / D$ $D = \phi_1 k_2 + \phi_1 \phi_2 \phi_2 k_1$

5.3.2. FACTORES LIMITANTES DE LA VELOCIDAD

Para que tenga lugar una reacción, los sustratos deben interaccionar con la orientación y energía adecuadas y transformarse en productos por descomposición unimolecular de una forma energética metaestable $[X^*]$ llamada estado de transición, con características moleculares intermedias entre los sustratos y productos. Para una reacción bisustrato A y B se puede escribir:



La velocidad v de la reacción bimolecular $A + B \rightarrow P$ es $-d[A]/dt = k[A][B]$. Empíricamente se constata que la constante de velocidad de la reacción en fase gaseosa sigue la ecuación de Arrhenius:

$$k = A e^{-E_a/RT} \quad (5.16)$$

siendo A el factor preexponencial y E_a la energía de activación.

a) El factor A puede calcularse a partir de la teoría cinética de los gases (Cuadro 5.5).

Cuadro 5.5. Mecánica estadística.

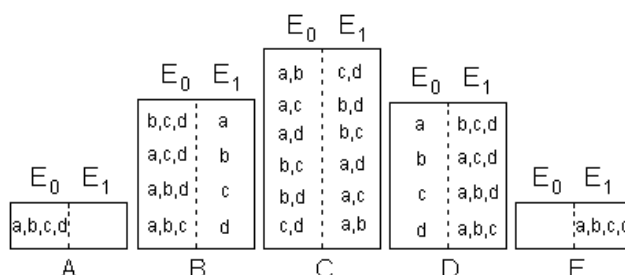
Es una extensión de la teoría cinética de los gases que infiere las características globales de la materia basándose en la mecánica de las partículas componentes y de su elevadísimo número.

a) Si se considera un sistema de N moléculas independientes, se obtienen la distribución de Boltzmann y la función de partición molecular.

b) Si se consideran colectivos de partículas interactuantes, se obtienen la distribución canónica y la función de partición de Gibbs.

Ambos enfoques son clásicos ya que las partículas pueden tener cualquier energía (existe un continuo de estados accesibles). En las versiones cuánticas, las partículas sólo pueden adquirir ciertos valores energéticos. Los resultados de ambas teorías son iguales en condiciones no extremas.

Figura 5.12. El sistema modelo formado por las moléculas a, b, c y d y los niveles de energía E_0 y E_1 tiene cinco posibles macroestados (A, B, C, D , y E) que se alcanzan a partir de 1, 4, 6, 4 y 1 microestados.



Sea un sistema formado por un número muy grande N de moléculas (por ejemplo, el número de Avogadro N_A) independientes, es decir, su energía total a la temperatura T es la suma de la energía que tiene cada partícula individual pero no hay contribuciones debidas a sus interacciones. Como una partícula está especificada por tres coordenadas de posición p y tres de velocidad v (o de momento q), en el espacio de fases hexadimensional vendrá representada por un punto fase. La configuración (complexión) instantánea o macroestado se define por:

a) El número de moléculas $N_0, N_1, N_2, \dots, N_j$ ($\sum N_j = N$) que hay en los distintos niveles energéticos $E_0, E_1, E_2, \dots, E_j$ a los que pueden acceder ($\sum N_j E_j = E$).

b) La densidad de puntos fase $\rho_j = N_j/N$ es el número de puntos fase que hay en cada una de las $h_0, h_1, h_2, \dots, h_j$ celdillas elementales de volumen $dx dy dz dv_x dv_y dv_z$ (o $dx dy dz dq_x dq_y dq_z$).

A cada macroestado le corresponde un número característico W (o Ω) de microestados especificados por las diferentes distribuciones (permutaciones sin tener en cuenta el orden) de los puntos fases. Este número es la probabilidad termodinámica (ponderación): $W = N! / \prod N_j!$ (Fig. 5.12).

El postulado fundamental es que todos los microestados son equiprobables (sacar un repóquer es tan probable como sacar la mano $A, 3, 8, 9, R$) y sólo se caracterizan por su simetría. Por el contrario, unos macroestados son más probables que otros. Las configuraciones del sistema fluctúan continuamente en el tiempo como resultado de las colisiones elásticas y la más probable (la de equilibrio) será la de ponderación máxima. L. Boltzmann (1878) demostró que si $\sum dN_j = 0$ y $\sum E_j dN_j = 0$, se cumple:

$$\rho_j(p, q) = [e^{-E(p, q)/k_B T}] / Z \quad (5.17)$$

$\rho(p, q)$ se llama distribución de Boltzmann y Z (*Zustandssumme*), función de partición molecular, una herramienta que permite interpretar microscópicamente las propiedades termodinámicas. Su valor es $\sum [e^{-E(p,q)/k_B T}]$.

Para un sistema de volumen constante que experimenta procesos reversibles se pueden escribir las ecuaciones $dU = \sum E_j dN_j = 0$ y $dU = T dS$ (Ver 5.3.V.A) y, por tanto, $dS = (1/T) \sum E_j dN_j = k_B d \ln W$. Entonces se obtienen las ecuaciones de Boltzmann y de Boltzmann-Gibbs (donde $p_j \neq 1/W$):

$$S_B = k_B \ln W \quad (5.18)$$

$$S_{BG} = -k_B \sum_{j=1, W} p_j \ln p_j \quad (5.18')$$

Combinando la teoría de la información (Ver 5.1.II) y los principios de la mecánica estadística clásica se obtiene la función de partición para sistemas de no equilibrio en los que se maximiza H .

Si Z_{AB} es la densidad de colisión y P es el factor estérico, se puede escribir:

$$A = Z_{AB} P = \sigma (8k_B T / \pi \mu)^{1/2} N_A^2 [A] [B] P$$

σ es la sección cruzada de colisión [$=\pi(r_A + r_B)^2$] y μ la masa reducida ($1/\mu = 1/\mu_A + 1/\mu_B$).

b) El factor exponencial es la fracción de la distribución de Boltzmann ($e^{-E_{k_B T}/k_B T}$) con energía igual o superior a un umbral llamado energía de activación E_a . La constante de Boltzmann ($k_B = R/N_A$) vale $1,38 \times 10^{-23} \text{ JK}^{-1}$. N_A es el número de Avogadro ($\approx 6,02 \times 10^{24} \text{ mol}^{-1}$) y R la constante de los gases ($\approx 8,3143 \text{ JK}^{-1} \text{ mol}^{-1}$).

El cambio de concentración molar de A por unidades de volumen y tiempo es $d[A]/dt = - (Z_{AB}/N_A) P e^{-E_a/RT} [A] [B] = - \sigma P (8k_B T / \pi \mu)^{1/2} N_A e^{-E_a/RT}$ y, por tanto:

$$k = \sigma P (8k_B T / \pi \mu)^{1/2} N_A e^{-E_a/RT} \quad (5.16')$$

El proceso es más complejo en medio líquido. La velocidad de formación del par AB a partir de $A + B$ depende de la difusión (Cuadro 5.6) y $v_{AB} = k_D [A] [B]$. El par puede deshacerse, y $v_{A+B} = k_{D'} [AB]$, o transformarse en producto, y $v_P = k_a [AB]$. En estado estacionario, la velocidad de formación de $[AB]$ es constante y se puede escribir: $d[AB]/dt = k_D [A] [B] - k_{D'} [AB] - k_a [AB] = 0$ y $[AB] = (k_D [A] [B]) / (k_{D'} + k_a)$. La formación de producto será $d[P]/dt = k_a [AB] = k [A] [B]$ y, por tanto:

$$k = k_a k_D / (k_a + k_{D'}) \quad (5.19)$$

a) Si $k_a \gg k_{D'}$, la velocidad de reacción está controlada por la difusión: $k \approx k_D$.

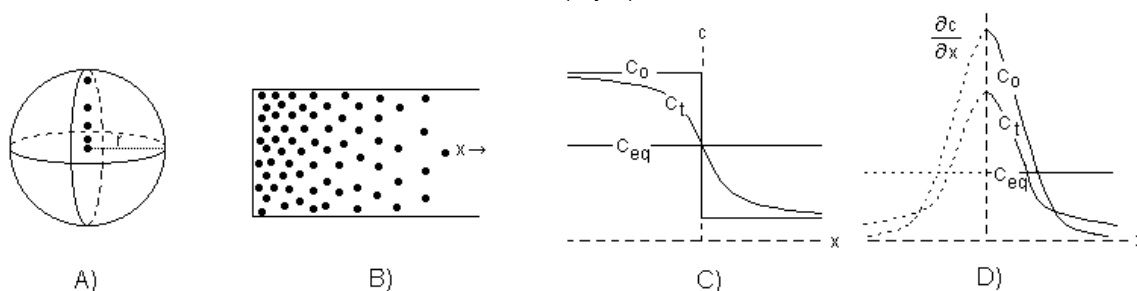
b) Si $k_a \ll k_{D'}$, la velocidad de reacción está controlada por la energía de activación (o por el estado de transición): $k \approx k_a k_D / k_{D'} = k_a K_{eq}$.

Cuadro 5.6. Difusión (molecular).

Una molécula se puede mover en un fluido estacionario o en movimiento por difusión y por convección. Para números de Reynolds bajos, predomina la viscosidad y el flujo es difusivo. Para velocidades altas, predomina la inercia y el flujo es convectivo. La frontera de ambos procesos está definida por el número de Sherwood (Sh) o relación entre las densidades de los flujos convectivo y difusivo. Si $[S]$ es la concentración de soluto, v_d la velocidad de transporte o deriva, D_S el coeficiente de difusión molecular y l_c la "longitud característica" (tamaño hidrodinámico) se tiene: $Sh = [S]v_d / \{D[S]/l_c\} = v_d l_c / D$.

En la difusión libre o paseo aleatorio (movimiento browniano) de las moléculas por un medio continuo a causa de la energía térmica (Fig. 5.13 A), los solutos se distribuyen radialmente y en la difusión con arrastre (debida a la acción de un campo de velocidad, gravitatorio o eléctrico) u otras condiciones de contorno (geometría del sistema), las partículas se distribuyen en una dirección favorecida (Fig. 5.13 B).

Figura 5.13. Difusión infinita sin ligaduras de un soluto (A) y en una dirección (B). Soluciones de las ecuaciones de Fick (C y D).



El flujo de soluto J_s que atraviesa una unidad de área en una unidad de tiempo ($\text{mol cm}^{-2} \text{s}^{-1}$) es proporcional al gradiente de concentración (primera ley de Fick). Considerando las tres direcciones, se tiene:

$$J_s = -D_s \nabla [S] \quad (5.20)$$

siendo D_s ($\text{cm}^2 \text{s}^{-1}$) el coeficiente de difusión del soluto ($= k_B T / 6\pi\eta r_s$, donde η es la viscosidad del medio y r_s el radio de Stokes del soluto) y ∇ el operador nabla. Para sistemas de simetría esférica hay un flujo radial: $J_s = -D_s \partial[S]/\partial r$ y si el flujo tiene lugar en la dirección x (en un tubo capilar, p.e.), se puede escribir $J_s = -D_s \partial[S]/\partial x$.

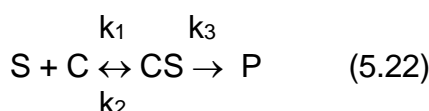
Combinando la primera ley de Fick con la ecuación de continuidad [$\nabla(\rho v) = -\partial\rho/\partial t$] se obtiene la ecuación de difusión o segunda ley de Fick, que indica que la rapidez con que varía la concentración en el tiempo es proporcional a la curvatura del gradiente de concentración:

$$\partial[S]/\partial t = -\nabla J_s = -\nabla \{-D_s \nabla [S]\} = D_s \Delta[S] \quad (5.21)$$

donde Δ es el laplaciano. Para la difusión en un sistema infinito sin más condiciones de contorno que el movimiento en la dirección x se puede escribir $\partial[S]/\partial t = D_s \partial^2[S]/\partial x^2$, cuyas soluciones son gaussianas (Fig. 5.13 D).

5.3.3. REACCIONES CATALIZADAS

Las reacciones se aceleran por reactivos adicionales (catalizadores) presentes en pequeñísimas cantidades (concentraciones catalíticas) que no varían durante el transcurso del proceso. Estas reacciones son importantes en Bioquímica ya que todas las reacciones celulares están aceleradas por enzimas y ribozimas. Una reacción catalizada se ajusta al siguiente esquema:



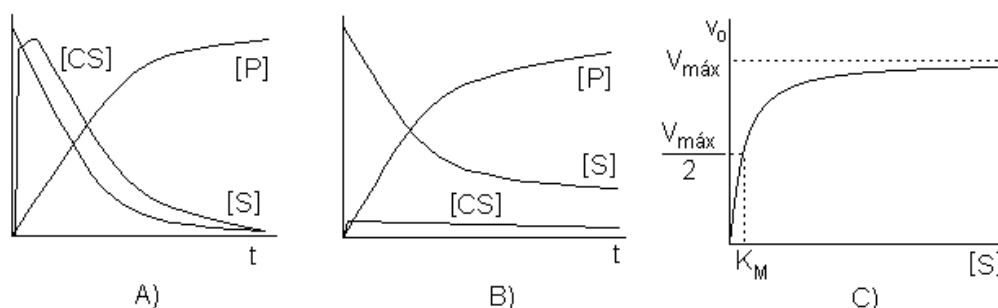
donde CS es un complejo intermediario catalizador-substrato que, al transformarse en producto, regenera C. Suponiendo justificada la simplificación $k_4 = 0$ (P no se transforma en S), el sistema queda descrito por las leyes de velocidad siguientes:

$$\begin{aligned} -d[S]/dt &= k_1[C][S] - k_2[CS] \\ d[C]/dt &= (k_2 + k_3)[CS] - k_1[C][S] \\ d[CS]/dt &= k_1[C][S] - (k_2 + k_3)[CS] \\ d[P]/dt &= k_3[CS] \end{aligned}$$

debiendo cumplirse la ecuación de conservación $[C_0] = [C] + [CS]$. La evolución de $[S]$, $[CS]$ y $[P]$ dependerá de $[S_0]$ y $[C_0]$ y de las constantes cinéticas. Se pueden considerar dos casos de interés:

a) Si $[S_0] \cong [C_0]$ y $k_3 \cong k_1/k_2$, las concentraciones de S, CS y P cambiarán mucho durante el transcurso de la reacción. Se dice que existe una cinética de estado de transición (Fig. 5.14 A).

Figura 5.14. Cinéticas de estados transitorio (A) y estacionario (B). Hipérbola de Michaelis-Menten (C).



b) Por el contrario, si $[S_0] \gg [C_0]$ y/o $k_3 \ll k_1/k_2$, se alcanza rápidamente una concentración constante de CS (Fig 5.14 B). La rapidez y duración de esta cinética de estado estacionario es tanto mayor cuanto más alta sea $[S_0]/[C_0]$. En estas condiciones, $d[CS]/dt = k_1[S][C] - (k_2 + k_3)[CS] = 0$ y $[S][C]/[CS] = (k_2 + k_3)/k_1 = K_M$, siendo K_M la constante de Michaelis, un parámetro de gran importancia compuesto de las constantes cinéticas: $K_M = (k_2/k_1) + (k_3/k_1) = K_d + (k_3/k_1)$, donde K_d es la constante de disociación del complejo CS. A k_3 se la llama constante catalítica (k_{cat}).

La velocidad es $v = -d[S]/dt = d[P]/dt = k_3[CS]$ y cuando todo el catalizador se encuentre como CS, se alcanzará la velocidad máxima $V_{\text{máx}} = k_3[C_0]$. Por tanto, se tiene la ecuación de Michaelis-Menten (aunque debiera llamarse de Briggs-Haldane):

$$v = V_{\text{máx}}[S]/\{K_M + [S]\} \quad (5.23)$$

$V_{\text{máx}}$ y K_M se llaman parámetros cinéticos de la reacción enzimática (Fig. 5.14 C).

La magnitud de la catálisis viene dada por la relación de velocidades en presencia y ausencia del catalizador y puede llegar hasta 10^{15} . El parámetro crítico que determina la eficacia catalítica es el cociente $k_3/K_M = k_3k_1/(k_2 + k_3)$ y, puesto que la unión del catalizador al sustrato es un proceso de difusión y encuentro apropiado, dicha razón no puede ser mayor que k_1 , cuyo límite máximo es del orden de $10^9 \text{ s}^{-1} \text{ M}^{-1}$.

Los catalizadores biológicos son proteínas (enzimas) y RNA (ribozimas) cuyas propiedades las convierten en nanorrobots capaces de efectuar "cualquier" tarea:

- Potencia catalítica. La razón k_3/K_M de una enzima óptima se aproxima al límite.
- Especificidad. Las enzimas catalizan idealmente un tipo de reacción.
- Modulación. Algunas enzimas muestran fenómenos cooperativos positivos y negativos y su actividad puede ser modulada por metabolitos (alosterismo).

Los inhibidores irreversibles reaccionan covalentemente con la enzima formando un complejo EI no disociable (una diálisis no restituye la actividad). Los inhibidores reversibles reaccionan más débilmente con E o con ES formando un complejo fácilmente disociable (la actividad se restaura por diálisis). El proceso se representa por la expresión: $E \text{ (o ES)} + I \leftrightarrow EI \text{ (o ESI)}$ siendo la constante del inhibidor o de disociación $K_I = (E)(I)/(EI)$ [o $K_I = (ES)(I)/(ESI)$]. Las características de los tipos más frecuentes de inhibición reversible se resumen en la Tabla 5.4.

Tabla 5.4. Tipos de inhibición reversible.

TIPOS	UNIÓN	COMPLEJO	K'_M	$V'_{m\acute{a}x}$
Competitiva	Sitio activo	EI	$K_M[1 + (I)/K_i]$	$V_{m\acute{a}x}$
No competitiva	ES	ESI	$K_M[1 + (I)/K'_i]$	$V_{m\acute{a}x}/[1 + (I)/K'_i]$
Mixta	Sitio activo y ES	EI y ESI	$[K_M K_i + (I)]K'_i/[K'_i + (I)]K_i$	$V_{m\acute{a}x}/[1 + (I)/K'_i]$

M-C. Maurel y J. Ricard (2006) han trazado la evolución de los catalizadores:

- 1) Los primeros catalizadores habrían sido moléculas inorgánicas rígidas (arcillas) con grupos funcionales capaces de concentrar y orientar a los sustratos para formar productos de manera inespecífica y poco eficiente.
- 2) Dado que las moléculas flexibles pueden cambiar de conformación al unirse a ligandos y adoptar una geometría complementaria al estado de transición que aumenta la velocidad de catálisis, los polímeros orgánicos son más eficaces.
- 3) En un protómero se da un antagonismo entre eficiencia catalítica y capacidad de modulación. Este compromiso ejerce una presión selectiva para la evolución de oligómeros en los que pueden mejorarse conjuntamente ambas propiedades y puedan comportarse como sensores.
- 4) La asociación del catalizador con otras moléculas y agregados (partículas supramoleculares, membranas) promueve la resistencia difusional y confiere carácter vectorial a las redes cinéticas.

G. Wächtershäuser (2007) ha acuñado el término enzimización para referirse a la evolución de los catalizadores.

5.3.4. TERMODINÁMICA

I. PROCESOS DE EQUILIBRIO

Un sistema se describe con funciones de estado (potenciales) en los que siempre se cumple la ecuación de estado $f = f(p, V, T, n_i) = 0$. Combinando el primer (a) y segundo (b) principios de la termodinámica clásica (R. Clausius, 1864):

a) $dU = \delta_i q + \delta_i w = 0$, donde U es la energía interna, q es calor y w es el trabajo,

b) $dS = (\delta_i q/T)_{rev} \geq 0$, donde S es la entropía y T la temperatura,

se obtiene la ecuación de Gibbs para un sistema aislado

$$dU = TdS - pdV \quad (5.24)$$

U y S no son las funciones de estado más útiles, pero pueden encontrarse otras que sí lo sean dependiendo de las condiciones (Tabla 5.5).

Tabla 5.5. Potenciales termodinámicos para sistemas de composición constante.

FUNCIÓN	DEFINICIÓN	DIFERENCIALES TOTALES	RELACIONES
$U(S, V)$	$U=ST-pV$	$dU=TdS+SdT-pdV-Vdp$	$(\partial U/\partial S)_V=T$ y $-(\partial U/\partial V)_S=p$
$H(S, p)$	$H=U+pV$	$dH=dU-pdV-Vdp=TdS-Vdp$	$(\partial H/\partial S)_p=T$ y $(\partial H/\partial p)_S=V$
$F(T, V)$	$F=U-TS$	$dF=dU-TdS-SdT$	$-(\partial F/\partial T)_V=S$ y $-(\partial F/\partial V)_T=p$
$G(T, p)$	$G=H-TS=U+pV-TS$	$dG=dH-TdS-SdT=$ $=dU+pdV+Vdp-TdS-SdT$	$-(\partial G/\partial T)_p=S$ y $(\partial G/\partial p)_T=V$

En Biología se usa la energía libre de Gibbs dado que los procesos químicos se efectúan a T y p constantes. Por la definición de G dada en la Tabla 5.5 se tiene:

$$dG = dU + pdV + Vdp - TdS - SdT = dH - TdS$$

y considerando incrementos finitos se puede escribir:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S \quad (5.25)$$

que indica que la variación de la energía libre (que gana o cede un sistema químico) es la diferencia entre la variación de entalpía (calor de reacción a presión constante) y la termoentropía (energía ligada a la configuración del sistema). Por otra parte, si se tienen en cuenta las variables de composición [$G=G(T,p,n_i)$], se escribe:

$$dG = (\partial G/\partial T)_{p,n_i} dT + (\partial G/\partial p)_{T,n_i} dp + \sum (\partial G/\partial n_i)_{p,T,n_{j \neq i}} dn_i = -SdT + Vdp + \sum \mu_i dn_i$$

El término μ_i es la energía libre molar parcial, o potencial químico, del componente i y, dado que los componentes químicos no son independientes entre sí, se tiene $\sum n_i d\mu_i = 0$. Para procesos isoterms e isobáricos se cumple $(dG)_{T,p} = \sum \mu_i dn_i$.

Un potencial es una cantidad relativa y lo significativo es su variación a lo largo del proceso químico. Para una reacción generalizada (5.13) se tiene:

$$\Delta G = \Delta G^{\circ'} + \ln \{ [P_i]^{\eta_i} / [S_i]^{\nu_i} \}$$

$\Delta G^{\circ'}$ es una referencia estándar (pH 7 y concentraciones M) relacionada con:

- a) la posición de equilibrio ($\Delta G^{\circ'} = -RT \ln K_{eq}$) o $K_{eq} = e^{-\Delta G^{\circ'}/RT}$,
- b) la energía de formación [$\Delta G^{\circ'} = \sum \Delta G_f^{\circ'}(P_i) - \sum \Delta G_f^{\circ'}(S_i)$] y
- c) las diferencias de potencial eléctrico ($\Delta E^{\circ'}$) de las reacciones rédox ($\Delta G^{\circ'} = -nF\Delta E^{\circ'}$), siendo n el número de electrones implicados y F (=eN_A) la constante de Faraday (9,65 x10⁴ C mol⁻¹). También se cumple $\Delta G^{\circ'} = \Delta G^{\circ} + 2,303 RTpH$.

Para la reacción (5.10) se cumple $(dn_{S_i}/\nu_i) = (dn_{P_j}/\eta_j) = d\xi$, siendo $d\xi$ su grado de avance o distancia a la que se encuentra del equilibrio (T. de Donder, 1920). Entonces se puede escribir $(dG)_{T,p} = \mu_{S_i} dn_{S_i} + \mu_{P_j} dn_{P_j} = (-\nu_i \mu_{S_i} + \eta_j \mu_{P_j}) d\xi = -A d\xi$. A es la afinidad química, una magnitud que juega el mismo papel en las reacciones que el gradiente en los procesos de transporte. La introducción del tiempo en la termodinámica del equilibrio permite pasar a la del no equilibrio o de procesos irreversibles:

$$dG/dt = -A d\xi/dt = -Av \quad (5.26)$$

La velocidad de reacción v es equivalente a un flujo.

II. PROCESOS IRREVERSIBLES

Un sistema aislado en equilibrio sólo puede fluctuar durante tiempos muy cortos en torno a este atractor. Si se cambian algunas ligaduras, se desequilibra temporalmente, pero reacciona a un nuevo estado de equilibrio. En el caso de sistemas cerrados que intercambian energía a T constante con el entorno, el estado de equilibrio está definido por el mínimo de energía libre de Gibbs ($dG = 0$). La

estructura matemática de la función de Gibbs ($G = H - TS$) pone de manifiesto que el equilibrio resulta de una competencia entre entalpía y entropía y es la temperatura quien decide. Para valores bajos de ésta, domina la entalpía y son posibles las transiciones de fase y la emergencia de estructuras ordenadas de equilibrio con baja energía y carentes de actividad macroscópica, perdurables indefinidamente. A altas temperaturas domina la entropía y es imposible que puedan surgir estructuras ordenadas.

La estructuración y la actividad macroscópica son propias de sistemas abiertos donde ligaduras de no equilibrio (fuerzas generalizadas) producen transportes dirigidos (flujos) a través de la frontera. Estos procesos irreversibles hacen que el sistema acceda a estados de no equilibrio donde se amplifican las fluctuaciones estadísticas (olvido de las condiciones iniciales) y se crea orden.

a) Variación de entropía

A un sistema de no equilibrio se le puede aplicar el formalismo termodinámico clásico descomponiéndolo en infinitos elementos de volumen cada uno de los cuales está localmente en equilibrio. Las variables locales se definen con referencia al volumen (que deja de ser variable independiente). La masa por unidad de volumen elemental del componente i es ρ_i y su cambio con respecto al tiempo tiene dos contribuciones: la de intercambio con los elementos adyacentes y la producida como consecuencia de las reacciones. De igual forma, la variación local de entropía se debe al flujo de entropía \mathbf{J}_s y a la producción σ :

$$\partial s / \partial t = -\nabla \cdot \mathbf{J}_s + \sigma \quad (5.27)$$

El flujo de entropía es la suma del flujo de calor \mathbf{J}_q/T y el de difusión de materia $-\sum \mu_i \mathbf{J}_D/T$. La producción de entropía consta de todos los flujos y fuerzas generalizadas $\sum \mathbf{J}_i X_i$. El cambio de entropía de todo el sistema abierto se obtiene sumando los infinitos cambios locales de entropía:

$$\partial S / \partial t = \int (\partial s / \partial t) dV = \int (-\nabla \cdot \mathbf{J}_s + \sigma) dV = \partial S_e / \partial t + \partial S_i / \partial t$$

El segundo principio impone la ligadura $\partial S_i / \partial t \geq 0$ y, por tanto:

$$\sigma = \sum \mathbf{J}_i X_i \geq 0 \quad (5.28)$$

expresión que permite la posibilidad de que algún par $\mathbf{J}_i X_i$ sea negativo y disminuya de entropía (gane orden y pierda simetría).

b) Ecuaciones constitutivas

La evaluación de las fuerzas y flujos que intervienen en un proceso irreversible es tarea francamente difícil dado que unas y otros están interconectados de manera muy compleja y frecuentemente desconocida. Cada una de las fuerzas está relacionada con todos los flujos que aparecen en el sistema y viceversa:

$$X_i = X_i(J_1, J_2, \dots, J_n) \quad \text{y} \quad J_i = J_i(X_1, X_2, \dots, X_n)$$

desconociéndose en general las relaciones explícitas. Desarrollando J_i en función de las fuerzas se tiene $J_i = J_i^0 + \sum (\partial J_i / \partial X_j)^0 X_j + \sum (\partial^2 J_i / \partial X_j^2)^0 X_j^2 + \dots$

b1) Dominio lineal

Si las fuerzas son débiles, los flujos son proporcionales y el sistema se encuentra en un estado vecino al equilibrio llamado dominio lineal. Considerando sólo los términos de primer orden se tiene: $J_i = \sum (\partial J_i / \partial X_j)^\circ X_j$, siendo las constantes de proporcionalidad los coeficientes fenomenológicos (L_{ij}). Para un sistema con n fuerzas y m flujos hay que encontrar la matriz de $n \times m$ coeficientes fenomenológicos determinados por la estructura interna del sistema (son funciones de las variables de estado T , P y n_i pero son independientes de las fuerzas).

Las ecuaciones fenomenológicas (constitutivas) miden la densidad de flujo o velocidad del proceso irreversible:

$$J_i = (L_{mn}) X_j \quad (5.29)$$

En el dominio lineal se cumplen los siguientes principios:

- i) La matriz de coeficientes es simétrica y hay reversibilidad microscópica (teorema de Onsager).
- ii) En los sistemas isótropos o en anisótropos con centros de inversión se producen acoplamientos entre fuerzas y flujos del mismo grado tensorial (principio de Curie).
- iii) Los sistemas isótropos evolucionan hacia estados estacionarios estables donde la producción de entropía σ , o la función de disipación ($\sigma T = \Phi$), toma un valor mínimo por tener carácter de potencial termodinámico (teorema de Prigogine).

Si el estado estacionario se alcanza imponiendo una, dos, tres,... ligaduras, se habla de orden uno, dos, tres, etc. El estado de equilibrio es un estado estacionario de orden 0 donde no hay fuerzas ni, por tanto, flujos.

Tabla 5.6. Fuerzas y flujos.

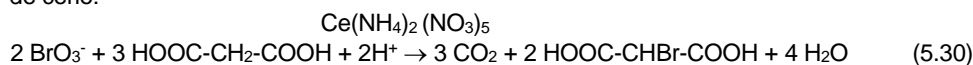
FUERZA GENERALIZADA	J CONJUGADO	J NO CONJUGADO	COEFICIENTE
Gradiente térmico	Flujo calorífico	Efecto termoeléctrico	Termoconductividad, λ
Potencial eléctrico	Corriente eléctrica	Electroendósmosis	Electroconductividad, σ
Gradiente de concentración	Difusión	Ósmosis	Difusividad, D
Diferencia de presión	Corriente de fluido	Ultrafiltración	Viscosidad, η
Afinidad química	Velocidad de reacción	Deformación	Reactividad, α

b2) Dominio no lineal

Si las relaciones entre flujos y fuerzas son no lineales, no se cumplen las relaciones de reciprocidad ni el teorema de Prigogine y el sistema evoluciona hacia estados estacionarios estables o inestables dependiendo de que la función de disipación sea o no integrable. En los sistemas anisótropos de topología compleja, el espacio se compartimenta en subdominios que rompen la simetría y pueden darse acoplamientos indirectos (transducciones). R.C. Dewar (2003) ha demostrado (combinando los principios de la mecánica estadística de equilibrio y de la teoría de la información) que, para muchos grados de libertad y condiciones de contorno no fijas, el principio de selección es la maximización de la producción de entropía. Aparecen estructuras disipativas muy alejadas del equilibrio que exportan (disipan) continuamente la entropía que producen y adoptan múltiples aspectos en el espacio y en el tiempo (ritmos, optimizaciones, morfogénesis, etc.). Vale la pena indicar que el papel fundamental de las membranas celulares consiste en romper la simetría de los campos (A. Katschalsky *et al.*, 1968). En el Cuadro 5.7 se muestra un ejemplo químico de estructura disipativa.

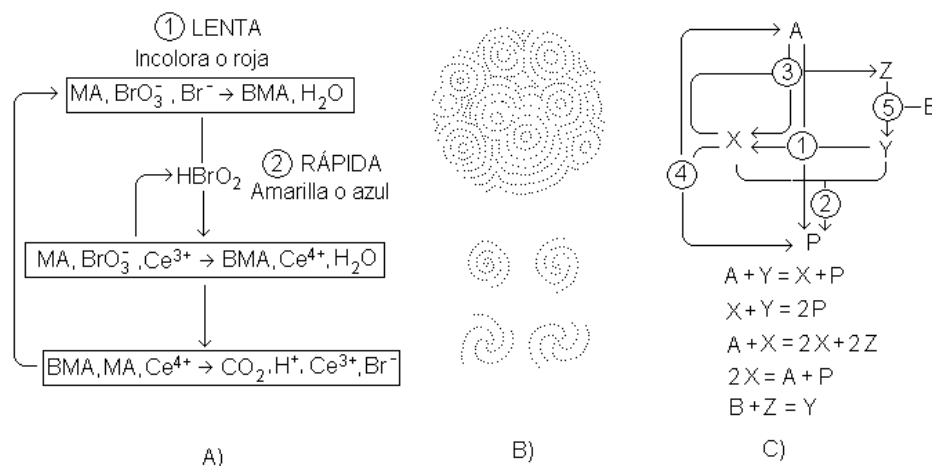
Cuadro 5.7. Las reacciones BZ y el Oregonador.

Las reacciones de Belousov-Zhabotinsky (BZ), descubiertas en la década 1960, han sido analizadas por R.J. Field y R.M. Noyes (1974). Su mecanismo consta de dieciocho pasos elementales y veintiuna especies químicas distintas. La reacción fundamental es una oxidación en medio ácido de malonato por bromato en presencia de un catalizador de cerio:



Se pueden considerar tres fases (Fig. 5.15 A). En la 1 y 2 hay una competencia por el mismo intermediario HBrO_2 , que se consume en 1 si la (Br^-) inicial es mayor que un valor crítico. Si al ir desapareciendo Br^- queda algo disponible de HBrO_2 , se inicia 2, donde se produce más HBrO_2 de forma autocatalítica al tiempo que los iones Ce^{3+} se oxidan a Ce^{4+} y disparan la fase 3 productora de la (Br^-) crítica necesaria para que se dé nueva-mente la fase 1 y emerja un reloj químico, apreciable visualmente debido a los distintos colores de las especies predominantes en un determinado momento del proceso. El comportamiento oscilatorio de la reacción depende de las condiciones iniciales (concentración inicial de los reactivos) y multitud de condiciones de contorno (proporciones relativas, tipo, tamaño y forma del reactor, temperatura, agitación, presencia de impurezas, etc.).

Figura 5.15. Reacción BZ (A). Algunas modalidades (B). Esquema cinético (C).



En los sistemas químicos complejos hay que abandonar el determinismo de la cinética química estándar:

- α) En un tubo cerrado, el reloj químico se detiene al gastarse la energía y alcanzarse el equilibrio.
- β) En un reactor abierto y agitación continua, las oscilaciones se pueden mantener indefinidamente y el periodo depende del tiempo de residencia (función de los flujos de entrada, la agitación y el volumen).
- γ) En una placa de gran superficie y poca altura, en reposo o agitación suave, hay marcapasos (partículas de polvo o fluctuaciones locales de concentración) que inician ondas químicas circulares, volutas y espirales de uno o más brazos que interfieren entre sí y se destruyen pero no se reflejan al alcanzar las paredes del reactor (Fig. 5.15 B).

Llamando A, B y P a BrO_3^- , HOOC-CHBr-COOH y HBrO_2 , cuyas concentraciones son constantes en todo momento, y X, Y y Z a HBrO_2 , Br^- y Ce^{4+} , cuyas concentraciones son funciones del espacio y el tiempo, el Oregonador se representa por el esquema de la Fig. 5.10 C cuya descripción requiere el planteamiento de un sistema formado por ecuaciones cinéticas acopladas y de difusión.

Este sistema no es autónomo porque las condiciones de contorno no se imponen desde dentro (autopoiesis, Ver 8.1 y 9.1.III).

III. HACIA UNA TEORÍA UNIFICADA

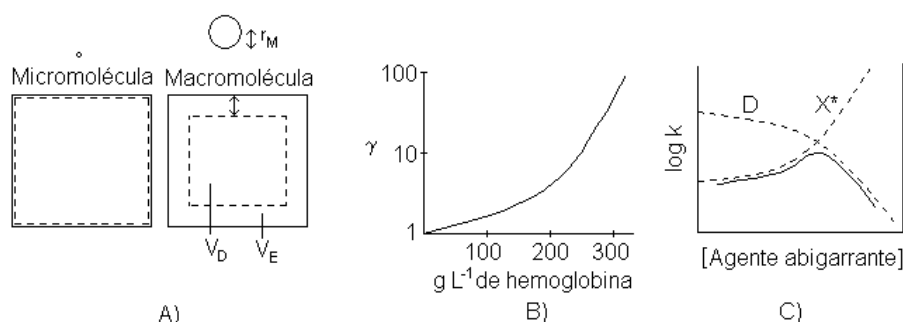
Desde que R. Clausius (1864) sentenció *Die Entropie der Welt strebt einem Maximum zu* y predijo la *Wärmetod* del universo, el concepto de entropía se ha convertido en la “visión severa y obstinada” del conocimiento científico occidental (P.A. Corning y S.J. Kline, 1998). La entropía se ha empleado como medida de información, de complejidad, de evolución, etc. Estos autores han diferenciado siete tipos (clásicos y cuánticos) de entropía y han echado los cimientos para integrar en un paquete energía, información y complejidad.

5.3.5. ABIGARRAMIENTO MACROMOLECULAR

Las células constan de un enjambre de moléculas muchas de las cuales son polímeros. Se ha estimado que la concentración de proteínas y RNA de *E. coli* es 300-400 gL⁻¹. Pero unas y otros son de extraordinaria diversidad y es más apropiado referirse a abigarramiento que a concentración ya que una molécula concreta *i* puede estar no muy concentrada. Los equilibrios y velocidades de reacción se estudian *in vitro* en disoluciones ideales (dilución infinita) donde no se tienen en cuenta las interacciones soluto-soluto, pero los procesos *in vivo* tienen lugar en medios abigarrados donde las interacciones soluto-soluto son la norma y tienen efectos cinéticos y termodinámicos de gran importancia.

La teoría del equilibrio químico se basa en actividades $\{a_i\}$ o $\{a_i\}$ en lugar de concentraciones $\{[C_i]\}$ o $\{c_i\}$, de modo que el potencial químico de la molécula *i* es $\mu_i = \mu_i^0 + \ln a_i$, siendo $a_i = \gamma_i c_i$. Por tanto, la actividad sólo es igual a la concentración cuando $\gamma_i = 1$ (dilución infinita). El coeficiente γ_i es el cambio de la energía libre asociado a la interacción de la molécula *i* con todas las demás ($e^{-\Delta G/k_B T}$) o la relación entre el volumen total V_T y el volumen disponible V_D . El abigarramiento influye en el volumen intracelular al que pueden acceder las moléculas y es particularmente significativo para el caso de las macromoléculas (Fig. 5.16 A). El coeficiente de actividad se triplica para masas moleculares de 3.000 y se centuplica para masas moleculares de 50.000 (Fig. 5.16 B).

Figura 5.16 A. Volúmenes disponible y de exclusión (A). No linealidad del a_{Hb} (B,C).



El abigarramiento tiene dos efectos importantes (A.P. Minton, 2001):

a) Disminuye la velocidad de difusión y aumenta la actividad del complejo activado X^* (Fig. 5.16 C). El resultado neto del efecto en la velocidad de reacción dependerá del factor limitante.

b) Aumenta la auto y heteroasociación, la cristalización, la adsorción a superficies y la isomerización. Las chaperonas previenen la asociación por unirse transitoriamente a los restos hidrófobos expuestos de las cadenas parcialmente plegadas.

5.4. MULTIPLICACIÓN MOLECULAR

La transmisión de información intergeneracional (herencia vertical) es fundamental para la vida y eso requiere la reproducción previa. L.E. Orgel (1992) opina que los sistemas catalíticos “no informativos” (=genomas composicionales) no pueden evolucionar por selección natural porque no almacenan información de forma estable. Sin embargo, acepta que podrían haber creado un ambiente para la aparición de la replicación de secuencias. Para F.J. Dyson (1999) y P.L. Luisi (2006), la distinción entre autorreproducción y autorreplicación no es meramente semántica. Aunque ambos procesos son no lineales, el primero tiene un componente estadístico. La multiplicación

de una entidad por reproducción genera descendientes similares y la multiplicación por replicación genera descendientes idénticos. La replicación es una operación muy elaborada que lleva emparejada un control. Aquí se usarán los calificativos composicional y secuencial para establecer la distinción.

5.4.1. REPLICACIÓN COMPOSICIONAL

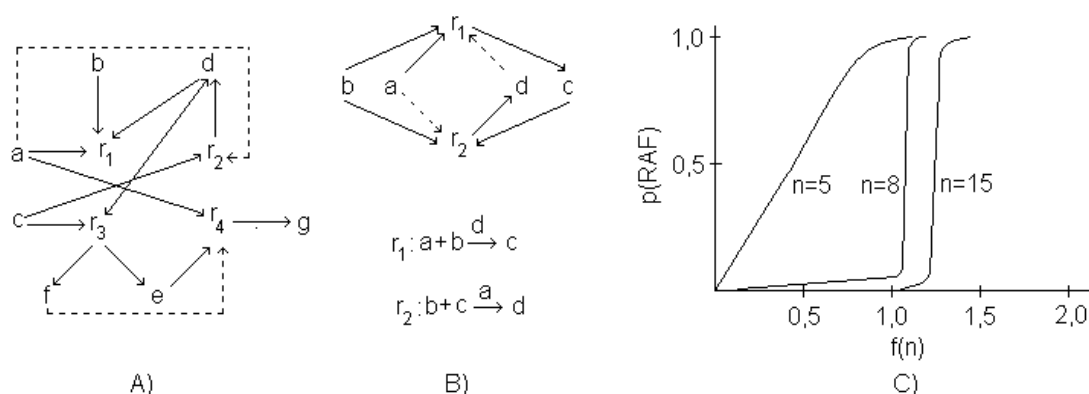
En los sistemas químicos suficientemente complejos pueden emerger subsistemas capaces de multiplicarse. La condición es que se produzca el cierre catalítico, siendo la probabilidad de catálisis (p) el parámetro clave:

a) Si p es constante (S.A. Kauffman, 1993) hay una alta probabilidad de emergencia, aunque p sea pequeña, ya que el número de reacciones que una molécula cataliza aumenta rápidamente al aumentar el número de tipos moleculares del conjunto.

Cuadro 5.8. Conjuntos reflexivamente autocatalíticos (RA) generados a partir de una fuente F (RAF).

- a) Sea $X = \{A, B, C, \dots\}$ un conjunto de moléculas y $R = \{r_1, r_2, r_3, \dots\}$ el conjunto de reacciones posibles.
b) Una reacción es el par ordenado $r = (A, B)$, donde $A, B \subset X$ y $A \cap B = \emptyset$. Desde el punto de vista matemático es una combinación lineal ρ de moléculas M y coeficientes estequiométricos σ_{pM} : $\rho = \sum \sigma_{pM} M$.

Figura 5.17. Grafo de un conjunto catalítico (A) y reflexivamente autocatalítico de dos reacciones alimentadas por $F = \{a, b\}$ (B). Probabilidad de emergencia de RAF(C).



- c) Una reacción catalizada es el par (x, r) donde $x \in X$ y $r \in R$. El conjunto de reacciones catalizadas es $C \subseteq X \times R$.
d) El soporte de R' (sop R') es el conjunto de moléculas de R' que participan al menos en una reacción.
e) Se llama sistema de reacción catalítico (CRS) alimentado por F a la tripleta $\text{CRS} = (X, R, C)$.
f) Un CRS se representa mediante un grafo (Fig. 5.17 A) con dos tipos de nodos (de moléculas y reacciones) y de arcos (de reacción y catálisis).
g) Cierre de X' con relación a R' es el subconjunto mínimo W de X que contiene X' y para cada reacción (A, B) de R' satisface la condición $A \subseteq X' \cup W \Rightarrow B \subseteq W$.
h) R' es reflexivamente autocatalítico y generado por F (RAF) si cada reacción está catalizada al menos por una molécula y puede obtenerse a partir de F.

b) Si p es inversamente proporcional al número de posibles reacciones (S. Lifson, 1997) hay una baja probabilidad de emergencia y si p es pequeña, es imposible. El número de reacciones que una molécula cataliza permanece constante al aumentar el número de tipos moleculares.

Se requiere un grado de catálisis intermedio entre estos extremos para que emerja un sistema autocatalítico capaz de mantenerse usando una fuente adecuada de alimento (RAF). Los conjuntos cinéticos se pueden abordar con las herramientas de la teoría de grafos aleatorios (Cuadro 5.8).

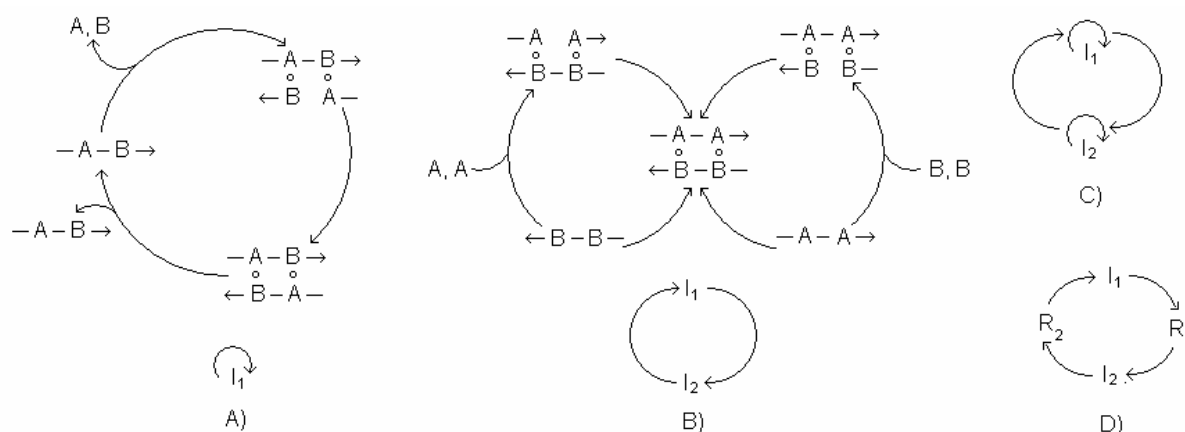
W. Hordijk y M. Steel (2004), han aplicado un algoritmo polinómico al modelo de Kauffman (Ver 6.3.1.I.A) y encontrado los resultados de la Fig. 5.17 C. La probabilidad de emergencia de RAF depende de que el grado de catálisis $f(n)$, el número de reacciones catalizadas por cada molécula, sea una función sub o superlineal (Ver más adelante) de n (longitud de las mismas).

P. Schuster (2000) ha indicado que la gran invención de la naturaleza ha consistido en reducir el ciclo catalítico de muchos miembros a uno o dos.

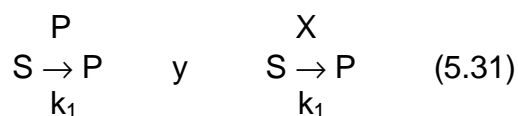
II. REPLICACIÓN SECUENCIAL

La multiplicación de una macromolécula significativa (plantilla, I) puede llevarse a efecto por autocatálisis, catálisis cruzada o por combinación de ambas (Fig. 5.18).

Figura 5.18. Replicación de una secuencia I por autocatálisis (A), catálisis cruzada (B) o mediante un hiperciclo sin (C) o con (D) traducción.



En la autocatálisis, una secuencia se copia a sí misma por polimerización o ligación a través de una secuencia autocomplementaria. En la catálisis cruzada, dos secuencias copian sendas plantillas complementarias. La unión plantilla-réplica debe ser reversible para que el proceso pueda volver a empezar. Una reacción autocatalítica debe tener una elevada eficacia catalítica ε ($= v_c/v$) y un orden p cercano a uno. La autocatálisis es un tipo de reacción química en la que el producto es el catalizador, esto es, potencia su producción a partir del sustrato. En la heterocatálisis, la formación de producto no está promovida por él, sino por otra molécula distinta X:

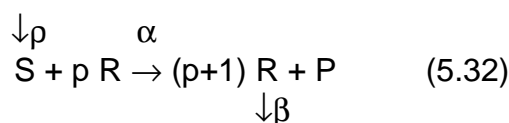


La autocatálisis es un proceso no lineal suicida que puede llevar a la desaparición del sustrato y, por tanto, a la ruína del sistema. S. Lifson (1997) y S. y H. Lifson (1999) ha analizado las propiedades de las reacciones autocatalíticas:

1) Un heterocatalizador que transforme una molécula de sustrato en producto en 1 μs tarda 2×10^{10} años en lograr un mol de producto. Un autocatalizador que tarde un día en transformar una molécula de sustrato en producto, consigue el mismo resultado en 79 días ($2^{79} \cong N_A$, el número de Avogadro).

2) Dos autocatalizadores R_1 y R_2 que compitan por un sustrato S no pueden coexistir en estado estacionario (Ver más adelante).

Sea el esquema cinético siguiente:



que no considera ni los subproductos de la replicación ni los resultantes de la descomposición de los replicadores, pese a ser cruciales para la emergencia del metabolismo. Dependiendo del mecanismo de replicación (indicado por el orden p) se obtendrán distintos crecimientos de los replicadores (Tabla 5.7).

Tabla 5.7. Crecimiento de los replicadores.

CRECIMIENTO DE R	p	$d[R]/dt = k[R]^p$	Solución, [R]	[R] _{EST}	[S] _{EST}
Lineal	0	k	$[R]_0 + kt$	ρ/β	
Parabólico (subexponencial)	1/2	$k^{1/2}$	$[R]_0^{1/2} + kt/2$		$\beta\rho^2/\alpha^2$
Malthusiano (exponencial)	1	$k[R]$	$[R]_0 e^{kt}$		β/α
Hiperbólico (superexponencial)	2	$k^2[R]$	$[R]_0/(1-k[R]_0 t)$		$\beta^2/\alpha\rho$

Se puede escribir:

$$d[S]/dt = \rho - \alpha[S][R]^p$$

$$d[R]/dt = \alpha[S][R]^p - \beta[R] = \{\alpha[S][R]^{p-1} - \beta\}[R]$$

donde β y α son las constantes de descomposición y de replicación. En estado estacionario se cumple $d[S]/dt + d[R]/dt = \rho - \beta[R] = 0$ y, por tanto, se tiene:

$$[S]_{EST} = (\beta/\alpha)(\beta/\rho)^{p-1} \text{ y } [R]_{EST} = (\rho/\beta)$$

Es decir, $[R]_{EST}$ es independiente del mecanismo de replicación.

Sean R_i replicadores compitiendo por una fuente de S . En estado estacionario se tienen que cumplir las ecuaciones:

$$\alpha_i[S]_{EST}[R_i]_{EST}^{p_i} - \beta_i[R_i]_{EST} = 0 \text{ y } \rho - [S]_{EST}\sum_i \alpha_i[R_i]_{EST}^{p_i} = 0$$

Se demuestra que dos replicadores i y j sólo pueden coexistir en estado estacionario cuando $\beta_i/\alpha_i = \beta_j/\alpha_j = [R]_{EST}$ (un caso excepcional) pero si $\beta_i/\alpha_i \neq \beta_j/\alpha_j$ (caso general), se produce competencia entre los replicadores y la “extinción del menos adaptado” (selección): siempre habrá uno que predomine, dependiendo de los valores de las constantes cinéticas.

Para los Lifson la vida se originó a partir de un desconocido “autocatalista” elemental formado espontáneamente. Al irse acumulando réplicas se fueron agotando los reactantes. La deriva química aleatoria introdujo diversidad entre los autocatalizadores y éstos comenzaron a competir. Al tiempo que se agotaban los reactantes, el ambiente se fue enriqueciendo en productos de descomposición y subproductos de la autocatálisis (“secuelas”). El cambio ambiental ejerció presión selectiva

sobre los replicadores. Las secuelas que se incorporaron a los procesos autocatalíticos se convirtieron en los componentes internos de sistemas autocatalíticos retroalimentados (autónomos) que devinieron en las formas primitivas del metabolismo. Por el mismo mecanismo aparecieron mayores niveles de complejidad tales como la homquiralidad y el encapsulamiento.

Vale la pena indicar, porque integra los campos de la Biología (Tabla 5.8), que P. Schuster y K. Sigmund (1983) han propuesto una ecuación general de los replicadores:

$$dx_i/dt = x_i [F_i(x_1, x_2, \dots, x_n) - \phi] \quad (5.33)$$

donde los términos de interacción F_i son polinomios cuyo grado mide la complejidad de las interacciones entre los replicadores. $\phi = \sum x_i F_j$ asegura que el conjunto de las variables de estado $x_i \geq 0$ y la concentración total $\sum x_i = c$ sean invariantes.

Tabla 5.8. Los replicadores en Biología.

ÁMBITO	LEY DE CRECIMIENTO	SIGNIFICADO DE LOS TÉRMINOS
Genética poblacional R. Fisher (1930)	$dx_i/dt = x_i [\sum_j w_{ij} x_j - \sum_{rs} w_{rs} x_r x_s]$	$x_i \geq 0$ es la frecuencia del alelo A_i w_{ij} es la idoneidad del genotipo $A_i A_j$ $\sum_{rs} w_{rs} x_r x_s$ es la idoneidad promedia
Dinámica de poblaciones A. Lotka (1925); V. Volterra (1926)	$dy_i/dt = y_i (b_{i0} + \sum_j b_{ij} x_j)$	$y_i \geq 0$ es la densidad de la especie i b_{i0} es la fertilidad de i aislada b_{ij} es la interacción de j sobre i
Evolución prebiótica M. Eigen y P. Schuster (1978)	$dx_i/dt = x_i (k_i x_{i-1} - \sum_j k_j x_j x_{j-1})$	x_i es la concentración de la plantilla l_i k_i es el valor selectivo de la plantilla l_i $\sum_j k_j x_j x_{j-1}$ es la productividad media
Teoría de juegos J. Maynard-Smith (1974); P. Taylor y L. Jonker (1978)	$dx_i/dt = x_i (\sum_j a_{ij} x_j - \sum_{rs} a_{rs} x_r x_s)$	x_i es la frecuencia de la estrategia i a_{ij} es la recompensa por usar i y no j $\sum_{rs} a_{rs} x_r x_s$ es la recompensa media

En los sistemas biológicos actuales (células, virus), la replicación secuencial se circunscribe prácticamente a los ácidos nucleicos y requiere la intervención de complejas polimerasas que eviten los errores de copiado sin menoscabo de impedir las potencialidades evolutivas (el “equilibrio precario” de la vida). El desarrollo de sistemas replicantes sin intervención de enzimas es uno de los objetivos fundamentales de la química prebiótica. Es posible que funcionaran tanto la replicación de oligonucleótidos como la de oligopéptidos (Cuadro 5.9), suponiendo resueltos los problemas de estereoespecificidad, “umbral del error” o paradoja de Eigen y rendimiento (Ver 6.2.1).

Cuadro 5.9. Autorreplicación de heterooligómeros lineales.

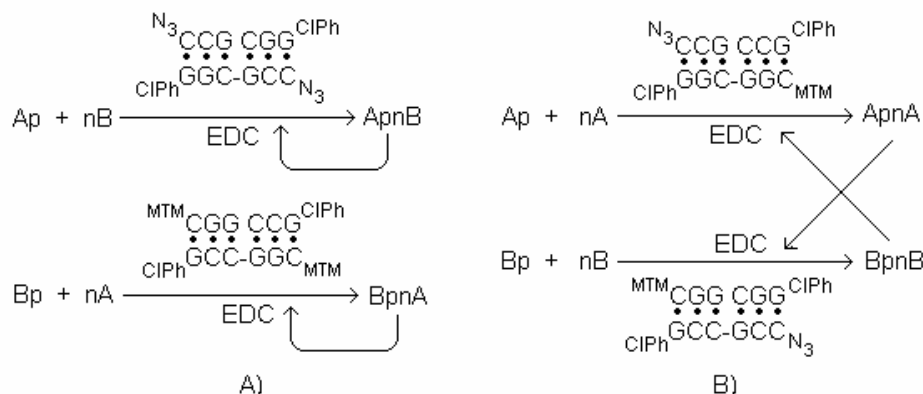
A) OLIGONUCLEÓTIDOS

G. von Kiedrowski *et al.* (1994) comunicaron un sistema de replicación basado en reacciones de condensación dirigidas por plantillas inducidas por ensamblaje de estructuras autocomplementarias. Estos autores consiguieron fabricar una secuencia hexadesoxirribonucleotídica a partir de dos fragmentos tridesoxirribonucleotídicos (ligación) con los extremos 5' y 3' libres o bloqueados para permitir la operación de la química combinatoria.

El sistema de reacción está formado por:

- Dos tridesoxirribonucleósidos con los extremos 5' protegidos: N_3CCG (Ap) y $MTMCGG$ (Bp).
- Dos aminotridesoxirribonucleósidos con los extremos 3' protegidos: $CCG^{C_{1Ph}}$ (nA) y $CGG^{C_{1Ph}}$ (nB).
- Una carbodiimida soluble (EDC) como agente condensante.
- Una plantilla hexadesoxirribonucleotídica por reacción: $CCGCCG$ (ApnA), $CGGCCG$ (BpnB), $CCGCCG$ (ApnB) o $CGGCCG$ (BpnA).

Figura 5.19. Replicación por autocatálisis (A) y catálisis cruzada (B) de hexadexoxirribonucleósidos. Los superíndices indican 5'→3' y los subíndices 3'→5'.



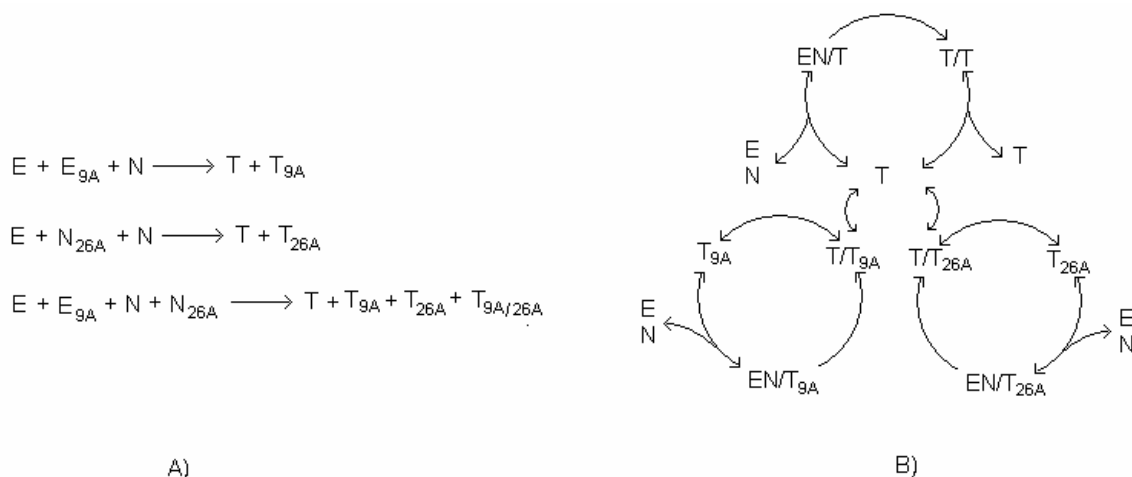
Los resultados indican que cada plantilla estimula la formación del producto complementario y que, por tanto, la información secuencial se transfiere de la plantilla a la copia. El efecto de una plantilla complementaria (ApA, BpB) es más pronunciado que el de la autocomplementaria. La síntesis autocatalítica de ApB y BpA y la catálisis cruzada de ApA y BpB tiene lugar a través de complejos ternarios como se indica en la Fig. 5.14. Se da una inhibición por el producto (ley de la raíz cuadrada de la autocatálisis por plantillas) que se traduce en un crecimiento subexponencial (parabólico).

B) OLIGOPÉPTIDOS

D.H. Lee *et al.* (1996, 1998) han estudiado la replicación de un péptido de 32 restos con estructura de α -hélice (T) a partir de la condensación de un fragmento electrofílico de 17 restos (E) y otro nucleofílico de 15 (N). La autorreplicación sigue un crecimiento parabólico y el empleo de fragmentos mutantes (E_{9A} y N_{26A}) ha permitido estudiar las reacciones competitivas que producen la secuencia nativa (T) y las mutantes (T_{9A} , T_{26A} y $T_{9A/26A}$). Los resultados obtenidos permiten extraer las siguientes conclusiones:

- En presencia de agentes desnaturalizantes se producen cantidades iguales de productos.
- En ausencia de tales agentes, la autocatálisis y los ciclos catalíticos (Fig. 5.20) actúan en concierto para favorecer la producción de T.
- Se da una asimetría catalítica. Mientras T_{9A} y T_{26A} pueden catalizar la formación de T, éste es "egoísta" dado que no acelera la condensación de los fragmentos mutantes. Ello se debe a que las mutaciones desestabilizan las interacciones hidrofóbicas de los complejos ternarios intermedios.

Figura 5.20. Reacciones más importantes (A) y redes autoorganizadas (B) en la replicación de T.



Las redes cinéticas autoorganizadas exhiben una replicación selectiva (dependiente de la secuencia) y una corrección de errores dinámica que ayudarán a comprender estos "ecosistemas moleculares".

G.F. Joyce (1989), L.E. Orgel (1992), C. Fernando (2007) y N.V. Hud *et al.* (2007) han comentado los obstáculos que deben superarse para que la replicación

secuencial no enzimática tenga significado prebiótico. Algunos son inherentes a la propia cinética del proceso y otros dependen de los sustratos y de las condiciones experimentales. Las ligaduras más importantes de la replicación no enzimática de los oligorribonucleótidos son:

- a) Trifuncionalidad de los monómeros: Las unidades de los HPL deben poseer una porción nucleofílica y otra electrofílica para proporcionar el esqueleto covalente (con el consiguiente peligro de ciclación, como ocurre en las dicetopiperazinas -ciclodipéptidos- o en los oligonucleótidos formados con azúcares de cadenas muy largas).
- b) Estereoespecificidad de los monómeros: Si el ambiente del “Jardín del Edén” (G.F. Joyce, 1989) fue quiral (Ver 6.1.I), el proceso de replicación tuvo que ser muy difícil ya que la compleja estereoquímica de los nucleótidos (α -/ β -, D-/L- y syn/anti) interfiere el alargamiento de un cebo catalizado por una plantilla.
- c) Secuencia: Muchas secuencias se pliegan y forman duplohélices monocatenarias que no pueden actuar como plantillas. Los copolímeros (A, C) y (G, U) sortean este problema. El rendimiento de la replicación depende también de la secuencia.
- d) Paradoja del emparejamiento. Las bases en medio acuoso no forman pares sino apilamientos que reducen la superficie de exposición y forman puentes de hidrógeno con el agua que tienen la misma energía que los puentes implicados en los pares de Watson-Crick. Según N.V. Hud *et al.* (2007), moléculas intercalantes (“comadres moleculares”) podrían haber facilitado la polimerización sin aparecer en el producto.
- e) Fidelidad: La frecuencia de mutación tiene que ser menor que el inverso del tamaño de la secuencia.
- f) Disociación de los dúplex: Para que se disponga de nuevas plantillas, las cadenas dobles oligonucleótidas deben separarse fácilmente.
- g) Estabilidad: La vida media de un polímero debe ser igual o mayor al tiempo requerido para su replicación.
- h) Superación de la catástrofe de la elongación, es decir, el hecho de que los oligómeros se alargan fácilmente a plantillas que fallan a la hora de replicarse (Ver 6.3.2.I.B).

5.5. AUTOORDENACIÓN

En el Cuadro 1.3 se ha indicado que algunos autores sostienen que los términos autoorganización y autoordenación no pueden usarse como sinónimos. En Química, el término autoordenación es sinónimo de autoensamblaje pero en Teoría de Sistemas Dinámicos, la ganancia de orden y estabilidad espontáneas no hace consideraciones químicas. La autoordenación está relacionada con la jerarquía y la emergencia.

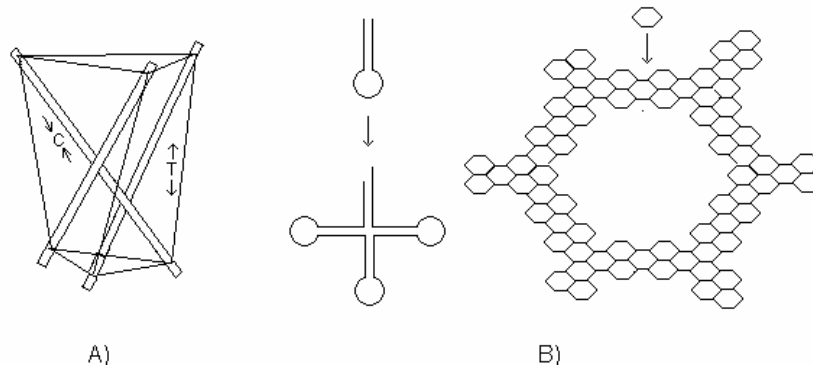
I. AUTOENSAMBLAJE

La única diferencia entre los sistemas vivos y la materia inanimada de la misma composición es la disposición tridimensional de los átomos. El autoensamblaje de sistemas complejos es un problema de diseño (cálculo variacional) en el que hay que resolver de la manera más económica posible [mínima acción ($mc^2 t$)_{min}] las cuestiones mecánicas y cinéticas implicadas considerando las condiciones de contorno (ligaduras topológicas y energéticas):

- a) Autoestabilización mecánica (integridad tensional; D.E. Ingber, 1998): estructuras pretensadas compuestas por elementos rígidos (capaces de soportar la compresión)

que estiran los elementos flexibles (capaces de soportar la tracción), los cuales, a su vez, comprimen los elementos rígidos (Fig. 5.21 A). Los sistemas con integridad tensional que maximizan los elementos de tracción y minimizan los de compresión emplean menos materia y gastan menos energía.

Figura 5.21. Integridad tensional (A). Estructuras celulares de orden 2 (B).



b) Jerarquización estructural (R. Lakes, 1993). Estructuras formadas por n (orden) niveles o módulos definidos por la escala (Fig. 5.21 B). Si la porosidad es mínima o poseen una fase vacía o fluida se habla de estructuras densas y celulares. Los sólidos jerárquicos tienen una razón de Poisson negativa (su sección transversal aumenta por la tracción), presentan gran tenacidad y aumentan la superficie de interacción con el ambiente al tiempo que disminuyen la cantidad de material de construcción y coste metabólico. Cada salto de nivel supone una rotura de simetría en la que disminuye el número de grados de libertad con la restricción de los movimientos y la potenciación de la organización. El autoensamblaje jerarquizado explora más eficientemente el espacio de configuraciones y es favorecido por la selección.

c) Conjuntos autocatalíticos (S. Kauffman, 1993). Si se acepta la formación de estructuras catalíticas, es fácil comprender la emergencia de redes cinéticas que al cerrarse autorrefuerzan conjuntos particulares de reacciones con el consiguiente aumento de unas moléculas y la exclusión de otras. La formación de estos conjuntos autocatalíticos será más probable si la disponibilidad de sustratos no está limitada por la difusión (química de estado sólido). Si la formación de estructuras ordenadas (secuencias, redes, etc.) por aplicación de operadores a los elementos de construcción (monómeros, módulos, etc.) está amenazada por la explosión combinatoria, ¿cómo es posible que se originen? P. Schuster (2000) ha indicado que este fenómeno es domado por los ciclos autocatalíticos: las reacciones autocatalíticas convierten las moléculas disponibles en intermediarios del ciclo y aniquilan las reacciones laterales que no pertezcan a él.

La información estructural de las macromoléculas es el punto de partida para la generación de agregados complejos mantenidos por enlaces no covalentes capaces de desarrollar propiedades emergentes imprescindibles para la vida (adaptación). Aunque los principios del autoensamblaje operan a escalas meso y macroscópicas, en biogénesis cobra especial relevancia el autoensamblaje molecular. Este fenómeno es puramente automático y no requiere la intervención de dispositivos controladores adicionales (J. Engel, 1983). No obstante, desde el punto de vista experimental, es muy difícil precisar sus límites porque se trata de un proceso ordenado en el espacio y el tiempo (anisótropo y vectorial) y con frecuencia se desconoce si un fallo se debe a la ausencia de un componente o a la inadecuación de un pa-

rámetro del medio, como pH, T, disolvente, etc. (condiciones de contorno). El autoensamblaje puede ser intra (plegamiento de macromoléculas) o intermolecular (montaje de fagos, ribosomas, etc.), cuyo estudio son los objetivos de la Química Estructural y la Química Supramolecular. También puede ser estático o dinámico (sin o con disipación de energía) y estar controlado termodinámicamente o cinéticamente.

Según G.M. Whitesides y M. Boncheva (2002), los requisitos del autoensamblaje molecular (estático) son:

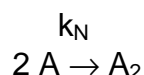
- a) Componentes: grupos de moléculas o dominios de macromoléculas iguales o distintos con sitios de unión específicos para garantizar el reconocimiento molecular (complementariedad estructural).
- b) Interacciones: los componentes interactúan mediante enlaces débiles no covalentes (con energías ligeramente mayores a $k_B T$), como puentes de hidrógeno y fuerzas de inducción y dispersión, colectivamente denominadas de van der Waals. En ocasiones también intervienen enlaces coordinados
- c) Reversibilidad: debe haber un equilibrio entre agregación y disrupción que permita a los componentes ajustar sus posiciones en el agregado.
- d) Ambiente: las interacciones se efectúan en disolución o en interfases.
- e) Transporte de masa: los componentes deben ser móviles y las interacciones deben ser tales que permitan que el sistema se aproxime al equilibrio ya que cuando el agregado alcanza un cierto tamaño, el movimiento browniano es irrelevante y empiezan a actuar la gravedad y la fricción.

A ellos hay que añadir otros principios termodinámicos y cinéticos cuando se trata del autoensamblaje dinámico (formación de estados estacionarios alejados del equilibrio donde las ecuaciones fenomenológicas sean no lineales, se establezcan bucles de reacción y se disipe energía). Estos estudios están en su infancia.

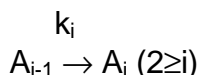
Según R.S. Root-Bernstein y P.F. Dillon (1997) el principio de complementariedad (molecular y de nivel superior) es el nexo entre la Termodinámica, la Teoría de Sistemas y la Teoría de Jerarquías con la autoorganización, la homeostasia y la emergencia. La vida es un conjunto de sistemas autoorganizados, alejados del equilibrio, homeostáticos, jerarquizados y vectoriales que evoluciona modularmente. Estos sistemas S son agregados de c_i componentes que cumplen la condición: $\sigma^2_S < \sum_i \sigma^2_{c_i}$, siendo σ^2 la varianza (grados de libertad). Ello implica que las interacciones reversibles de los componentes no son aleatorias sino que existen acoplamientos mecánico, termodinámico y conversivo. El término conversión, también llamado conjugación, se refiere a la transformación de procesos con distinto grado tensorial (mecano-químico, cinético-difusivo, etc.). La complementariedad molecular crea sistemas moleculares "inteligentes" susceptibles de adaptación y selección (Ver 5.5).

El autoensamblaje molecular se descompone en tres etapas (J-M. Lehn, 2002):

- a) Una lenta formación de dímeros (nucleación):



- b) Otra más rápida de alargamiento (propagación) en la que intervienen fenómenos cooperativos (una unión promueve la siguiente):



c) Una de terminación, que implica la existencia de una señal de parada o *feed-back* incorporada.

A) COMPARTIMENTACIÓN

El autoensamblaje de entes en los que pueda ocurrir evolución requiere separación de fases, compartimentos aislados exclusivos (“individuos” o “entidades”) que resuelvan *sui generis* los problemas de dilución y complejidad cinética y puedan seleccionarse. La compartimentación proporciona condiciones químicas locales muy diferentes a las del medio y sigue la regla de las fases (corolario de la ecuación de Gibbs):

$$\sigma^2 = c + 2 - \phi \quad (5.34)$$

siendo la varianza σ^2 el número mínimo de variables intensivas que deben conocerse para definir el estado del sistema y predecir sus propiedades (además de la presión y temperatura, de ahí el 2), c es el número de sustancias químicas menos las interacciones (reacciones) que pueden darse entre ellas y ϕ son las partes (fases) aislables con medios mecánicos.

Las entidades se forman por mínimos locales de energía libre y se mantienen gracias a flujos desencadenados por gradientes. En medios acuosos, el principio que gobierna la aparición de fases es la asimetría eléctrica. Las sustancias apolares (con enlaces C-H simétricos) tienen constantes dieléctricas relativas bajas y las polares (con enlaces O-H asimétricos) tienen valores altos (sobre todo en el agua, que es de 80). La constante dieléctrica relativa (ϵ_r), medida en farad $F (= C V^{-1})$, pondera la facilidad con que interaccionan en un medio dado cargas eléctricas y moléculas (en relación a como lo hacen en el vacío). La constante dieléctrica del vacío ($\epsilon_0 = 1/\mu_0 c^2$) vale $8,8 \times 10^{12} J^{-1} C^2 m^{-1}$, donde μ_0 es la permeabilidad del vacío ($4\pi \times 10^{-7} J C^{-2} m^{-1} s^2$). La morfología de las entidades puede ser bi (monocapas adsorbidas a superficies) o tridimensional (micelas, vesículas, coloides) y su naturaleza puede ser orgánica (coacervados, microesferas, liposomas) o inorgánica (arcillas, alvéolos interconectados de minerales).

Diferentes observaciones apoyan la hipótesis de que las estructuras lipídicas han jugado un papel importante en biogénesis (D.W. Deamer y J.P. Dworkin, 2005; P. Walde, 2006; P.L. Luisi, 2006):

- a) Los lípidos anfipáticos se agregan en compartimentos (vesículas y fases más complejas) cuya envoltura presenta las propiedades de las superficies.
- b) En el interior se individualiza un espacio muy diferente al del medio.

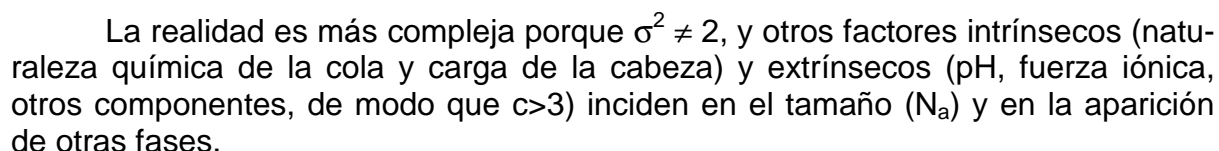
J.A. Thomas y F.R. Rana (2007) han revisado los pasos para el desarrollo de las membranas celulares modernas:

- a) Producción (endógena o exógena) de lípidos anfipáticos prebióticos.
- b) Autoensamblaje en vesículas.
- c) Encapsulación de moléculas protometabólicas.
- d) Emergencia de sistemas de transporte y de transducción energética.
- e) Adquisición de mecanismos de crecimiento y división membranares.
- f) Optimización por selección de d) y e).



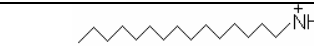

B) ESTRUCTURAS LIPÍDICAS

Los lípidos anfipáticos (“ambos destinos”) y sustancias tensoactivas (surfactantes) son moléculas que por tener una cabeza polar o hidrofílica (soluble en agua y disolventes polares) y una cola apolar o hidrofóbica (soluble en disolventes orgánicos) tienden a separar fases y autoordenarse. Si $\sigma^2 = 2$, para $c=3$ (agua, disolvente apolar, surfactante) se tiene $\phi=c$, siendo el factor determinante de la fase el valor de

Figura 5.22. Diagrama de fases (A). Modelo de agregación (B).



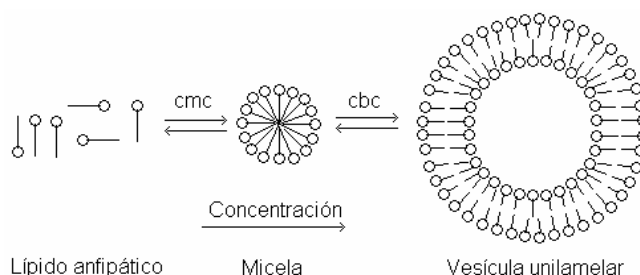
Las micelas son sistemas de equilibrio estables (controladas termodinámicamente). Si se mezclan dos poblaciones de diferente tamaño se obtiene una distribución unimodal en la que continuamente se rompen y reconstituyen. La autoordenación de micelas es un equilibrio múltiple (agregados de diferente tamaño en equilibrio) pero el modelo más sencillo $nA \leftrightarrow A_n$ describe cualitativamente con un parámetro las principales características del sistema (Fig. 5.22 B). Éste es la concentración crítica del agente surfactante para la formación de micelas (cmc/cac). Cuanto más hidrófoba es la cola, menor es la concentración requerida (Tabla 5.9).

SURFACTANTE	ESTRUCTURA	CARGA	cac (mM)	TAMAÑO
Dodecilsulfato sódico (SDS)		-	8,1	62
Cetiltrimetilamonio bromuro (CTAB)		+	0,92	61
Taurocolato sódico (ST)		- y +	3,1	4
Triton X-100		0	0,31	143

Por encima de una concentración crítica (cbc), los lípidos anfipáticos tienden a agregarse en vesículas esféricas uni o multilaminares (liposomas) de nm- μ m de diámetro. Por razones geométricas (relación V/SL), esta tendencia es mayor en los lípidos anfipáticos bicatenarios. Cada lámina está formada por dos capas de molé-

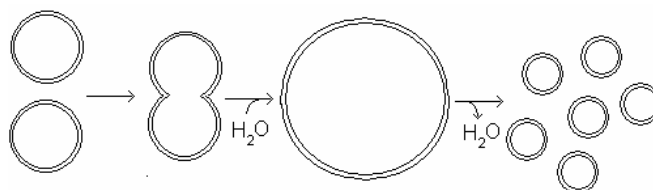
culas en las que se enfrentan cabeza-cabeza (medios apolares) o cola-cola (medios acuosos, Fig. 5.23).

Figura 5.23. Formación de vesículas unilamelares en un medio polar.



Las láminas (bicapas) tienen una temperatura de transición (T_m) por encima de la cual se comportan como un “líquido desordenado” fluido (fase L_α) y por debajo de ella, como un “sólido ordenado” rígido (fase s_0). Al contrario de lo que ocurre con las micelas, las vesículas no son sistemas de equilibrio (la mezcla de dos poblaciones de distinto tamaño forma una distribución bimodal). Como la relación volumen/superficie es constante, al fundirse dos vesículas en una o escindirse una en varias, el volumen debe aumentar o disminuir respectivamente (Fig. 5.24).

Figura 5.24. Fusión y escisión de vesículas.



Los liposomas pueden subcompartimentarse.

c) Fases más complejas

Los lípidos anfipáticos mono y bicatenarios pueden autoagregarse, cuando la relación surfactante/agua es alta, en estructuras más complejas (fases cúbicas) como cilindros, discos, hélices y redes), cuya importancia en biogénesis (polimerización, amplificación ee) está siendo investigada.

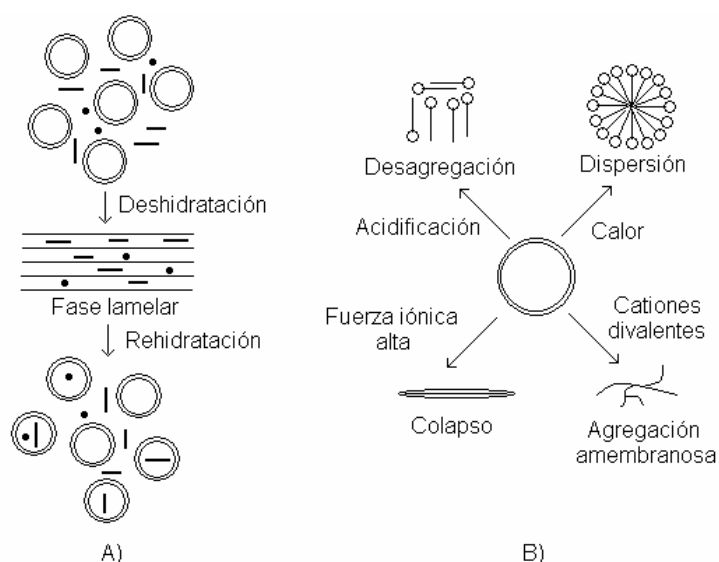
C) MEMBRANAS PRIMITIVAS

Aunque las membranas universales de las células contienen bicapas fosfolipídicas, lo más probable es que las membranas primitivas estuvieran formadas por moléculas más sencillas, como alcoholes y ácidos grasos (y derivados de isoprenoides y oligopéptidos), encontradas en los condritos carbonosos u obtenidas en experimentos de simulación. J.P. Dworkin *et al.* (2001) y D.W. Deamer *et al.* (2002) han estudiado el autoensamblaje de las moléculas extraídas del meteorito de Murchison o formadas por irradiación UV a 15 K de hielo interestelar simulado (100 H_2O :50 CH_3OH :1CO: 1 NH_3). Las moléculas anfipáticas y PAH resultantes se autoensamblan en estructuras capaces de actuar como barreras selectivas para la difusión (permeabilidad) de solutos iónicos (como colorantes fluorescentes) y, por consiguiente, con el potencial de primitivas membranas.

C.L. Apel *et al.* (2002, 2005) han estudiado las condiciones para el autoensamblaje de vesículas con significado prebiótico y D.W. Deamer y J.P. Dworkin

(2005), P. Walde (2006) y J.A. Thomas y F.R. Rana (2007) han revisado los papeles de las sustancias tensoactivas, sus agregaciones y la interacción con otras moléculas. Los experimentos indican que los procesos implicados en el origen de las membranas son muy sensibles a la composición lipídica y a las condiciones ambientales. Actualmente se cree que se ha infravalorado el papel biogénico de los conjuntos de lípidos anfipáticos.

Figura 5.25. Encapsulación de macromoléculas (A). Factores desestabilizadores de las vesículas (B). Según D.W. Deamer y J.P. Dworkin (2005).



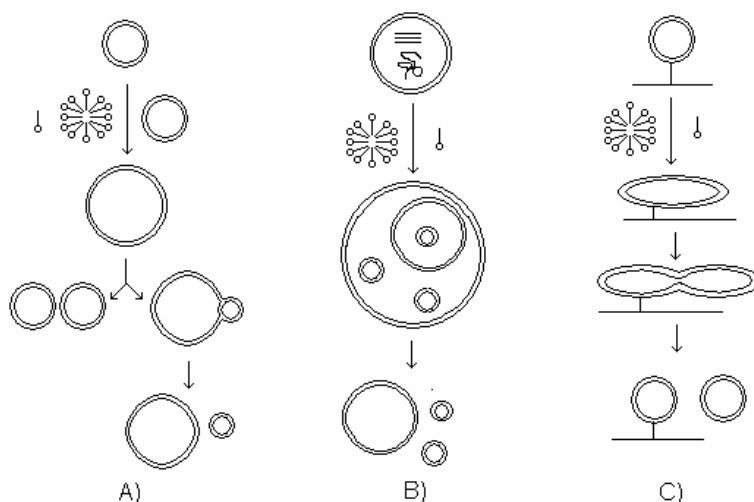
La formación de vesículas depende del número de átomos de carbono del compuesto anfipático, la concentración crítica y las variables ambientales (pH, T, etc.). El ácido octanoico forma vesículas a pH 6,9 por encima de 150 mM y el nonanoico a pH 7 por encima de 85 mM. La transición tiene lugar en las inmediaciones del pK y se explica por la formación de puentes de hidrógeno $R-COO^- \dots HOOC-R$. La adición de pequeñas cantidades de alcoholes del mismo número de átomos de carbono que el ácido rebaja la concentración crítica (20 mM para el ácido nonanoico) y amplía el rango de pH en el que las vesículas son estables. Los cationes divalentes se unen fuertemente a las cabezas polares y desestabilizan las membranas. Las vesículas tienen una relativa permeabilidad selectiva y permiten (mediante ciclos de deshidratación/rehidratación) la encapsulación de macromoléculas (Fig. 5.20 A). Las vesículas formadas por monodecanoato de glicerol son muy resistentes a la hidrólisis y al estrés osmótico así como al pH y T elevados.

M.M. Hanczyc *et al.* (2003) han aportado pruebas experimentales de que la montmorillonita acelera la conversión espontánea de micelas en vesículas y al encapsularse en ellas proporciona superficies activas. Las vesículas pueden crecer por acreción y dividirse sin dilución del contenido por extrusión a través de poros. Puesto que ciertos factores ambientales inciden en la biofísica de membranas (Fig. 5.25 B), el enclave más probable para la biogénesis debe incluir temperaturas moderadas (<60 °C), baja fuerza iónica, pH cercano a la neutralidad y concentración submilimolar de cationes divalentes (D.W. Deamer *et al.*, 2002). Furuuchi *et al.* (2005) han estudiado el autoensambaje de vesículas fabricadas con ácidos grasos saturados (decanoico), insaturados (oleico) y fosfolípidos (dipalmitoil-L- α -fosfatidil-

colina, DPPC) en un ambiente hidrotermal simulado. Éste consiste en un reactor de flujo de dos cámaras conectadas, una caliente (180-200° C) y otra fría (0-40° C), a alta presión por la que circula un fluido con los reactivos. Todas las vesículas son capaces de encapsular Gly y promover su oligomerización, pero las vesículas de DPPC se desestabilizan a las temperaturas más altas de la cámara fría.

M.M. Hanczyc y J.W. Szostak (2004) han revisado el crecimiento y división de las vesículas en un contexto prebiótico. Según el modelo I (Fig. 5.26 A) una vesícula puede crecer por adición de moléculas anfipáticas libres o micelas o por fusión de otras. En una primera fase, las moléculas se incorporan a la capa externa y, posteriormente, por el mecanismo *flip-flop* se redistribuyen entre la bicapa. El crecimiento por fusión es también un mecanismo de encapsulación. En los sistemas biológicos, la fusión está promovida por un aumento local de (Ca^{++}). Puesto que las vesículas de ácidos grasos son muy sensibles a los cationes divalentes, la fusión sólo puede operar en vesículas más complejas (ésteres, fosfoésteres). Se conocen diversos procedimientos de división de vesículas gigantes: extrusión a través de poros y gemación por formación de bicapas asimétricas (cargando la capa externa con moléculas que no puedan migrar a la interna se produce una tensión de curvatura que se libera con la gemación).

Figura 5.26. Modelos de división protocelular.



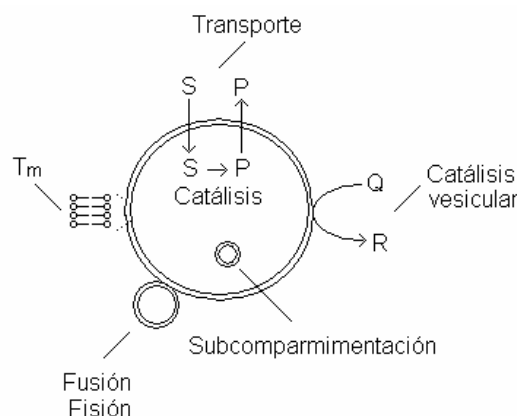
I.A. Chen y J.W. Szostack (2004) han descubierto que los ácidos grasos protonados migran más fácilmente a la capa interna y, que al reequilibrarse la bicapa, liberan H^+ en el interior y crean un gradiente de pH cuya energía podría usarse para transportar sustratos. Cuando las vesículas gigantes encapsulan enzimas o arcillas pueden formarse vesículas interiores (Fig. 2.26 B) que son “paridas” mediante un mecanismo desconocido. El flujo de disolvente ayuda al crecimiento orientado de una vesícula que esté anclada o adsorbida en una superficie (Fig. 22.26 C).

Las membranas celulares exhiben heredabilidad (*Omnis membrana e membrana*; G. Blobel, 1999). No se forman *de novo*, sino a expensas de membranas preexistentes. Por consiguiente, si las variaciones originadas aleatoriamente en una vesícula compleja alejada del equilibrio y “autorreplicante”, tuvieran “memoria”, podrían persistir como entidades reconocibles y evolucionar. En una población vesicular heterogénea hay competición por los precursores membranogénicos y se-

lección mediada por ciertas moléculas (p.e., tRNA) cuyos mecanismos están siendo estudiados (P. Stano, 2007).

P. Walde (2006) ha resumido en el esquema de la Fig. 5.27 las propiedades más importantes de las vesículas anfipáticas como modelo de posibles protocélulas.

Figura 2.27. Modelo protocelular según las propiedades de los lípidos anfipáticos.

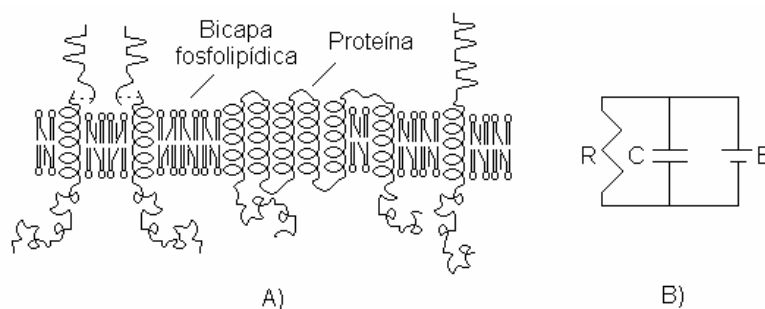


Las membranas primitivas probablemente fueron muy poco permeables (y poco selectivas) y establecer su relación con las membranas biológicas constituye uno de los proyectos prioritarios de la investigación biogenética.

D) MEMBRANAS COMPLEJAS

Las membranas de las células son agregados fosfolipoproteicos y otros componentes (lípidos y oligosacáridos) de extraordinaria complejidad (Fig. 5.28 A).

Figura 5.28. Modelo de membrana celular (A) y analogía eléctrica (B).



S.J. Singer y G.L. Nicholson (1972) propusieron el modelo en mosaico fluido bidimensional pero actualmente se sabe que no es una estructura aleatoria porque no tiene un espesor uniforme ni una composición homogénea (D.M. Engelman, 2005). Se ha estimado que el ¡30 %! de las proteínas celulares son membranales. Esta cifra se ha confirmado con la secuenciación del genoma de la levadura (B. B. Buchanan *et al.* 2000). Es un medio anisótropo con las propiedades de un circuito RC rectificador (Fig. 5.28 B) y la facultad de acoplar procesos de distinto grado tensorial (transducción). La bicapa lipídica es un condensador C de elevada capacitancia (alta constante dieléctrica). Unas proteínas (bombas) actúan como baterías que crean un gran campo eléctrico E y otras varían la resistencia R según el estado conformacional modulando el flujo de corriente I entre el exterior y el interior. Todo ello las convierte en sistemas de transporte selectivo (pasivo y activo = a favor y en

contra de gradientes) y en receptores y efectores de señales (extra e intracelulares). La anchura de banda W de la ecuación (5.3) depende de las características químicas de las membranas y ha ido aumentando al hacerlo su complejidad.

Trazar la evolución de las membranas celulares a partir de membranas primitivas no es tarea sencilla. Los experimentos de ensamblaje de lípidos y oligopéptidos intentan explicar las propiedades físicas de unas y otras (Tabla 5.10).

Tabla 5.10. Propiedades físicas de las membranas (M. V. Volkenshtein, 1985).

PROPIEDADES	BICAPA FOSFOLIPÍFICA (36° C)	MEMBRANA CELULAR (25°C)
Espesor (nm)	6,5-7,5	6-10
Tensión superficial (N cm^{-2})	$0,5 \cdot 10^{-5}$	$3 \times 10^{-2} - 10^{-5}$
Capacitancia (pF mm^{-2})	0,4-1	0,5-1,3
Resistencia ($\Omega \text{ cm}^{-2}$)	$10^6 - 10^9$	$10^2 - 10^5$
Diferencia de potencial (mV)	150-200	70-100
Coeficiente de permeabilidad ($\mu \text{ s}^{-1}$)		
Agua	32	0,4-400
Microsolutos cargados	10^{-7}	

II. AUTOORDENACIÓN EN REDES

S.A. Kauffman (1993) ha indicado que la selección sólo puede respetar y pulir la autoordenación de los sistemas dinámicos. Aunque el comportamiento de éstos se describe con el lenguaje de la dinámica, la complejidad impide resolver (o incluso plantear) las ecuaciones de movimiento y su estudio se aproxima con técnicas desarrolladas para los sistemas discretos (redes booleanas y autómatas celulares).

Una red es un agrupamiento de puntos (nodos, N) conectados por líneas (bordes o aristas, B). Las propiedades más importantes de una red son el tamaño y la estructuración (arquitectura) porque de ellas dependen su formación y funcionamiento. El estudio de las redes es objeto de la Teoría de Grafos (aleatorios) que P. Erdos y A. Renyi (1959) comenzaron a estudiar. En una red se da un procesamiento en paralelo. Su estado instantáneo viene dado por el inventario de sus componentes y concentraciones así como sus posiciones en la red. Un algoritmo determina el paso de un estado a otro. El conjunto de estados a los que el sistema puede acceder es el espacio de estados. En el Cuadro 5.10 se resumen los tipos de redes (grafos).

Cuadro 5.10. Tipos de redes.

Los grafos se llaman isótopos cuando existe la misma probabilidad de que un borde una dos nodos cualquiera. Al ir aumentando la razón B/N , el sistema va conectando más y más nodos y experimenta un rico comportamiento que incluye las transiciones de fase que conducen al orden y la complejidad. La estructuración puede ser regular, aleatoria y libre de escala (Fig. 5.29).

a) Los elementos vecinos de una red regular tienen alta conectividad (K) y ésta presenta exclusividad.

b) En las redes aleatorias falta la exclusividad pero el número de pasos entre dos nodos es pequeño y se recorren fácilmente. En ambos casos, el número de conexiones por nodo depende de la escala de la red:

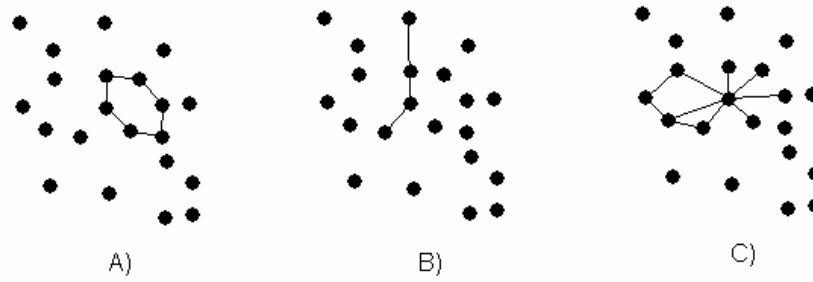
i) Para $B/N < 0,1$, casi todos los nodos están aislados y sólo hay unos pocos pares y árboles pequeños.

ii) Cuando B/N sobrepasa $1/2$, se genera un componente gigante con la mayoría de los nodos y sólo permanecen unos pocos nodos y árboles aislados (umbral de percolación).

iii) Cuando $B/N > 1$, se forman bucles o ciclos, un requisito imprescindible para la emergencia de estabilidad, autoordenación y autorreproducción.

c) Los nodos de las redes libres de escala pueden ir desde muy pocos altamente conectados a muchos altamente conectados y $N(K) \approx K^{-g}$ ($2 < g < 3$). Este tipo de redes presentan propiedades intermedias entre las regulares (alta conectividad entre los nodos vecinos) y las aleatorias (pequeña distancia entre dos nodos). Las interacciones proteína-proteína, el metabolismo y la HGT son redes de este tipo.

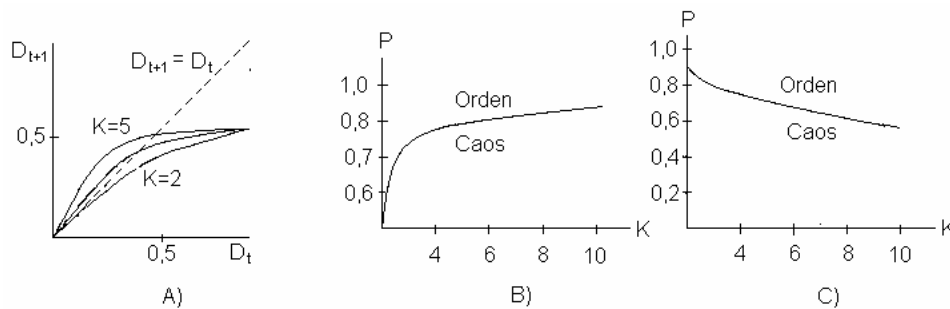
Figura 5.29. Tipos de redes isotropas. A) Regular, B) Aleatoria, C) Libre de escala.



Las redes que funcionan transformando una entrada (input) en una salida (output) se llaman anisotropas. Sirvan de ejemplo las redes neurales, las rutas de señalización celular y las redes de expresión génica. La Teoría de Grafos tiene también aplicaciones en Genética poblacional, Química prebiótica, Ecología, Economía, Sociología, etc. Existen enormes dificultades para estudiar las redes pero D. Bray (2003) cree que su comprensión permitirá asimilar la “montaña de datos” experimentales de los últimos años. Además, el abordaje de la complejidad se facilita con el uso de redes (R. Solé, 2009).

Una red booleana consta de N elementos binarios [con sólo dos estados, uno activo (“1”) y otro inactivo (“0”)] acoplados entre sí de diversas formas de modo que la actividad (salida) de un elemento en el instante t está gobernada por K interacciones con otros (entradas) en el instante $t-1$ de acuerdo con una función booleana. Ésta impone la condición de que para que un elemento produzca una salida “1”, las entradas de los elementos con los que está conectado deben ser “y” y, por tanto, todas las demás combinaciones de entradas producen una salida “0”. Las entradas y funciones booleanas se asignan aleatoriamente y los números posibles son, respectivamente, 2^K y $[(2)^2]^K$, por lo que aumentan muy rápidamente al hacerlo K .

Figura 5.30. Transiciones de fase para redes de baja ($K=2$; A) y alta ($K>2$; B y C) conectividades. D_t es la distancia normalizada en el instante t ($= H_t/N$), siendo H_t es la distancia de Hamming o número de posiciones distintas de dos estados de la red en el instante t . (S. Kauffman, 1993 y 2003).



En las redes booleanas aleatorias el orden está asociado a baja conectividad ($K=2$). La diagonal principal $D_t = D_{t+1}$ separa los regímenes ordenados de los desordenados (curvas de Derrida, Fig. 5.30 A). No obstante, también puede darse orden para valores mayores de conectividad ($K > 2$) si hay un sesgo en las funciones booleanas, ya sea debido a la existencia de un valor umbral de la homogeneidad interna o a que opere un proceso de canalización. La homogeneidad interna, esto es, la proporción de “0” y “1” de un estado de la red se mide por el parámetro de arbitraje P (la razón “1”/“0”). Se produce orden para $P > 0,5$ (Fig. 5.30 B). La canalización es la condición de que determinadas funciones booleanas garantizan que el estado de

un elemento de la red tome un valor concreto propagable por la misma con independencia de otras entradas (Fig. 5.30 C).

Redes génicas modelo parecen confirmar la teoría. Para funciones booleanas elegidas al azar, las redes con $K=3$ o $K=4$ por gen se encuentran en el régimen caótico. Para funciones booleanas canalizantes, las curvas de Derrida con $K=3$, $K=4$ y $K=5$ son casi idénticas y se hallan por debajo de la diagonal principal. Aunque los resultados son provisionales, el único proceso que lo explica es la selección natural.

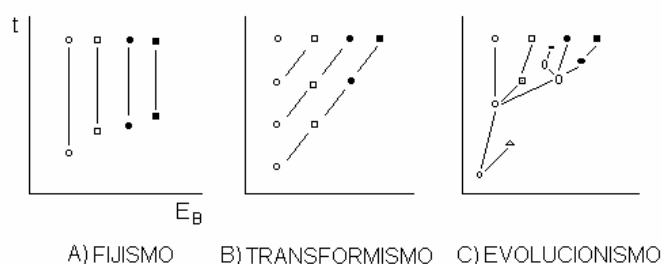
5.6. EVOLUCIÓN

La teoría moderna de la evolución constata que la vida (terrestre) evolucionó gradualmente, gracias (sobre todo) a la selección natural, a partir de una “especie” primitiva que vivió hace unos 3,5 Ma (J.A. Coyne, 2009).

I. CONCEPTO

Desde el punto de vista teórico, los aspectos taxonómicos de la biosfera (el espacio biológico E_B terrestre) se pueden interpretar de dos maneras radicalmente diferentes según se considere la inmutabilidad (fijismo) o mutabilidad (“variacionismo”) de las poblaciones de organismos o especies (Fig. 5.31).

Figura 5.31. Las tres posibles explicaciones de la Taxonomía. Las figuras geométricas representan especies. Por sencillez se consideran velocidades uniformes (líneas inclinadas rectas)



a) El fijismo contraviene las pruebas de los fósiles (“especies” extinguidas) porque las series paleontológicas bien documentadas muestran variaciones.

b) Desde el punto de vista lógico hay dos posibles mecanismos para explicar la mutabilidad de las especies: existencia o carencia de un plan o diseño (se cumple o se viola el “principio de perfección”).

b1) Según el transformismo de J-B. Lamarck (*Philosophie zoologique*, 1809), la trayectoria evolutiva está canalizada por una “fuerza interna” (primaria, atemporal) y sólo puede ser desviada por fuerzas secundarias externas adaptativas.

b2) Según el darwinismo, la trayectoria no está programada porque sólo existe una fuerza externa temporal que aumenta la idoneidad (*fitness*). C. Darwin y A.R. Wallace (1858) y C. Darwin (*El origen de las especies*, 1859) la definieron como selección natural o “la conservación de las variaciones favorables y el rechazo de las nocivas”. La selección natural se puede interpretar como la fuerza (causa) que mejora la idoneidad, bien de forma directa (adaptación) o indirecta (exaptación), o como la consecuencia (efecto) de la variación-herencia-ambiente. B. Brunnander (2007) cree

que considerarla fuerza es redundante. La idoneidad es una función en la que se entremezclan variables del organismo y el entorno. Algunas son antagónicas y la viabilidad únicamente puede lograrse mediante compromisos (optimización) abordables con técnicas analíticas (análisis variacional) y computacionales (análisis numérico, autómatas celulares).

La teoría genético-poblacional indica que la microevolución (cambio de las frecuencias génicas) sólo es posible cuando existen agentes que rompen el equilibrio genético (ley de Hardy-Weinberg para modelos de un *locus*) o el equilibrio de ligamiento (ley de Lewontin-Kojima para modelos de más de uno). Según S. Wright (1931) estos agentes pueden ser recurrentes, sean dispersivos (deriva genética) o sistemáticos (migración, mutación y selección) o no recurrentes (“catástrofes”).

La evolución, “cambio con continuidad” o “descendencia con modificación”, es un problema dinámico de extraordinaria complejidad (R.C. Lewontin, 1979) cuya solución requiere encontrar las “leyes de movimiento” que permitan describir el comportamiento del sistema (V, vida) en el espacio de estados (biosfera). El cambio evolutivo se caracteriza por su velocidad y mecánica, (*tempo* y *modo* según G.G. Simpson, 1944) y está accionado por fuerzas intrínsecas o condiciones iniciales g_i (ligaduras estructurales o ahistóricas) y fuerzas extrínsecas o condiciones de contorno λ_j (ligaduras ambientales o históricas), con componentes deterministas y estocásticos, que canalizan la evolución con independencia o no de la “utilidad” darwiniana (idoneidad). Hay, por consiguiente una mezcla de necesidad matemática y de ciego azar contingente. La evolución se expresa por las ecuaciones implícitas siguientes:

$$dV_k/dt = U_k (g_i, \lambda_j, t) \quad (5.35)$$

P. Ao (2005) ha formulado analíticamente la dinámica evolutiva con una ecuación diferencial estocástica de cuatro elementos: dos matrices relacionadas con propiedades demográficas, el potencial de Wright y la deriva aleatoria.

El darwinismo afirma que la macroevolución (evolución supraespecífica) es microevolución a gran escala. No todos los autores están de acuerdo en este punto pero, desde el punto de vista biogenético, es una cuestión que no tiene relevancia.

II. EVOLUCIÓN MOLECULAR

La evolución molecular es la aplicación *mutatis mutandi* (cambiando individuos por moléculas) de los principios darwinianos:

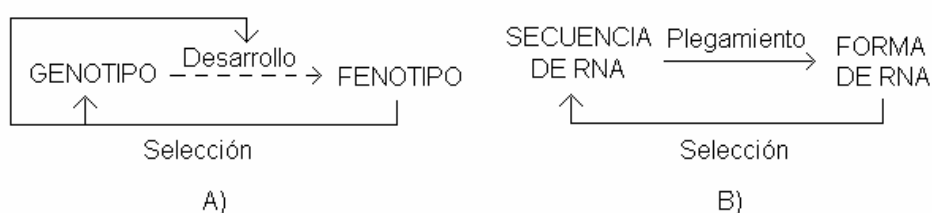
- a) Capacidad de replicación de las moléculas en las condiciones experimentales.
- b) Creación de diversidad por errores (mutaciones) de replicación.
- c) Limitación de recursos.

En la evolución molecular se superponen tres procesos, demografía poblacional, dinámica del soporte poblacional y relación genotipo-fenotipo, que pueden describirse en tres espacios, el de concentraciones, el de secuencias (genotipos) y el de formas (fenotipos). Según P. Schuster (1997) la evolución molecular es la dinámica del soporte poblacional en el espacio de secuencias y si la velocidad de mutación es menor o mayor que un valor umbral se producen estados estacionarios o migraciones indefinidas. Dependiendo de que los fenotipos exhiban o no diferencias de idoneidad se darán movimientos dirigidos (adaptativos) o aleatorios (deriva). El descubrimiento de la selección molecular, la aplicación del principio darwiniano de selección al espacio químico, es un hito científico. M. Eigen (2000) se ha preguntado si la

selección se puede definir como una transición de fase en el espacio de información. La evolución por selección también se da en organismos digitales, esto es, programas informáticos capaces de replicarse con inexactitud y competir con otros por un espacio en el disco duro del ordenador (R.E. Lenski *et al.*, 2003).

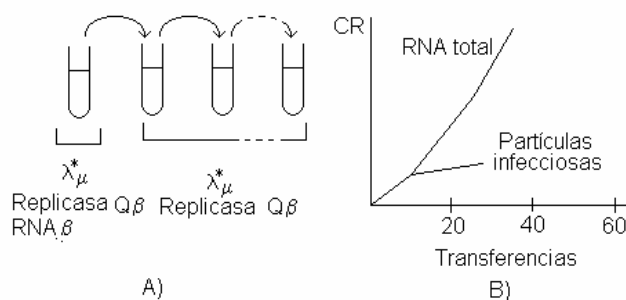
La complejidad de los procesos evolutivos deriva de la no linealidad de la relación (*mapping*) genotipo-fenotipo. La selección escoge los fenotipos idóneos y amplifica sus genotipos que, por desarrollo, (redes de expresión seleccionables) devienen fenotipos (Fig. 5.32.A).

Figura 5.32. Selección y desarrollo de un genotipo (A) y plegamiento de una secuencia (blindado a la selección) como modelo simplificado de desarrollo (B).



S. Spiegelman (1971) se percató que el RNA es una molécula excepcional porque es simultáneamente “genotipo y fenotipo”. Como se ha indicado en 5.2.2.1, una secuencia de RNA se convierte en una forma a través de un proceso físico-químico (plegamiento) que no es susceptible de selección (Fig. 5.32 B). Por tal motivo, la evolución molecular del RNA se ha convertido en una técnica de inmenso valor. Producir por síntesis al azar una cadena de RNA de secuencia concreta y $v=50$ requiere generar $4^{50} = 10^{30}$ moléculas (580 toneladas) de RNA. No obstante, para lograr una función cualquiera sólo se necesita que un reducido número de bases invariantes estén ubicadas en el centro activo. Una secuencia de baja idoneidad creada aleatoriamente puede mejorarse mucho por selección.

Figura 5.33. Experimentos de transferencia (A) y seguimiento de la replicación (B).



Los primeros experimentos de evolución molecular artificial fueron realizados por el grupo de S. Spiegelman (D.R. Mills *et al.*, 1967). Usaron un sistema *in vitro* tamponado conteniendo el RNA y la replicasa purificados del fago Q β y un lote de nucleósidos trifosfato (NTP) como monómeros. El fago Q β es un virus de RNA+ (Ver Cuadro 7.11) de 4,2 kb en el que replicación y transcripción son procesos sinónimos. El RNA genómico codifica tres proteínas y una subunidad de la replicasa heterotetramérica. Después de un cierto tiempo de incubación para que tenga lugar la replicación, se transfieren seriadamente pequeñas muestras a tubos conteniendo

replicasa y NTP (Fig. 5.33 A). Estas transferencias seleccionan la velocidad de replicación (ya que en las alícuotas habrá mayor número de ciertas secuencias) y no el contenido informativo (con capacidad de infectar a *E. coli*) y, al cabo de unas cuantas generaciones, el RNA viral pierde su poder infeccioso (Fig. 5.33 B). Después de unos 70 pases, el sistema se estabiliza en una población de secuencias (equilibrio de selección) y, aunque éstas tienen el 17% del tamaño original, se replican unas 15 veces más rápidamente. Estas “minivariantes” son un ejemplo de adaptación. M. Sumper y R. Luce (1975) descubrieron que la replicasa Q β viola el PCBM ya que, además de emplear el RNA como plantilla para replicarlo, es capaz de sintetizarlo *de novo* sin plantilla alguna en la mezcla de reacción y, aunque las secuencias dependen de las condiciones experimentales (todavía se debate el mecanismo), están relacionadas con las minivariantes de Spiegelman.

Las técnicas de la ingeniería genética han revolucionado los estudios de selección molecular artificial o evolución *in vitro* (Cuadro 5.11).

Cuadro 5.11. Evolución *in vitro* continua.

A) SELECCIÓN MOLECULAR (C. K. Biebricher y W.C. Gardiner, 1977; Y. Ito *et al.*, 2004).

El protocolo fundamental consta de dos etapas:

- a) Obtención de una quimioteca de secuencias aleatorias de RNA.
 - i) Por síntesis química se producen plantillas de DNA.
 - ii) Por PCR se multiplican en moléculas bicatenarias conteniendo el promotor de la RNAPol del fago T7.
 - iii) Con la RNAPol se transcriben en secuencias de RNA.
- b) Selección de los RNA que sean capaces de ligarse (aptámeros) a determinados sustratos o que los transformen catalíticamente (ribozimas) en productos. Cuanto mayor sea el tamaño de la quimioteca (número de secuencias distintas y longitudes de las mismas) mayores serán las probabilidades de selección. Los límites técnicos de este espacio son 10^{15} secuencias. Las longitudes típicas son de 50 (para aptámeros) a 200 (para ribozimas) nucleótidos.
 - i) Los RNA obtenidos en a) se incuban con sustratos etiquetados (para poder discriminar los que reaccionan de los que no) y los seleccionados se retrotranscriben a DNA y se amplifican por PCR
 - ii) Los DNA bicatenarios así obtenidos se usan para otra nueva ronda de selección. El número de ciclos depende del tamaño de la quimioteca inicial y de lo compleja que sea la tarea (actividad) que se desea seleccionar.

B) REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA, PCR (N.B. Mullis *et al.*, 1985).

La PCR es una técnica de clonación *in vitro* en la que se elige una secuencia concreta de una población heterogénea de DNA o RNA y se amplifica hasta obtener una preparación muy purificada del orden de los μg . La reacción se lleva a cabo en rondas de alta/baja temperatura en las que, sucesivamente, se va duplicando la secuencia inicial [con veinte rondas ($2^{20} = 10^{6.02}$) se logra más de un millón de copias].

Se requieren tres elementos esenciales:

- a) Oligos cebadores de unos veinte restos que no hibriden entre sí y sean complementarios a los restos de los extremos 3'-OH del fragmento disociado que se desea amplificar.
- b) Una colección de dNTP.
- c) DNAPol del termófilo *Thermus aquaticus* (Taq) cuya actividad desoxipolimerasa máxima se alcanza a la temperatura de 70-75° C.

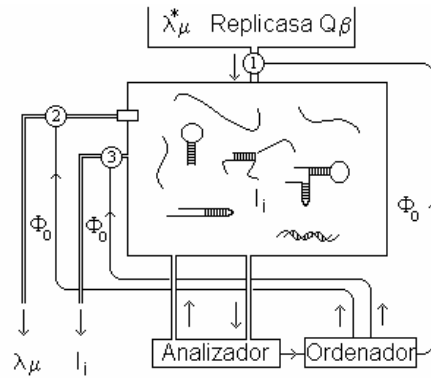
A esta temperatura, el emparejamiento de los oligo con los extremos 3'-OH complementarios es muy específico y se minimiza el copiado de secuencias no deseadas. Una amplificación por PCR tarda pocas horas y las rondas se llevan a cabo en un bloque térmico con subidas y bajadas de temperatura controladas automáticamente.

II-1. DINÁMICA

Los experimentos de selección *in vitro* han sido exhaustivamente estudiados por M. Eigen *et al.* a partir de los años 1970 y han permitido descubrir principios de la evolución molecular experimental que han conferido a los estudios de biogénesis una base rigurosa fundada en la Química Física.

Sea el reactor evolutivo de la Fig. 5.34 formado por una cámara de volumen constante con secuencias plantilla I_i y replicasa $Q\beta$. Por la válvula 1 entran los monómeros activados λ_μ^* ($\mu = 4$ para AN) y por las válvulas 2 y 3 salen, respectivamente, moléculas de baja masa molecular (monómeros λ_μ y productos degradados) y de alta y baja masas moleculares (secuencias I_i).

Figura 5.34. Reactor de flujo para estudiar la evolución molecular.



Un polímero del espacio de secuencias $HPL_{\lambda,v} = \lambda_\mu^v$ está sometido a los requisitos darwinianos (moleculares) necesarios para la evolución (multiplicación, variación e idoneidad para competir por los recursos):

- Autorreplicación según sus capacidades cinéticas de amplificación A_i y de fidelidad de copia Q_i .
- Degradación según su capacidad de hidrólisis D_i .
- Abandono del sistema según su concentración, con un flujo proporcional a Φ_0 .

En estas condiciones de estado estacionario se puede escribir el sistema (5.36) que es la formulación analítica de la evolución darwiniano-molecular:

$$\begin{aligned}
 I_i + \lambda_\mu^* &\xrightarrow{[A_i Q_i]} n I_i \\
 I_i + \lambda_\mu^* &\xrightarrow{[A_i (1 - Q_i)]} n I_i + m \sum_{j \neq i} I_j \\
 I_i &\xrightarrow{[D_i]} \lambda_\mu \\
 (I_i)_i &\xrightarrow{[\Phi_0]} (I_i)_0
 \end{aligned} \tag{5.36}$$

Se consideran dos situaciones generales según que A_i y Q_i dependan exclusivamente de I_i (5.37) o de todas las unidades autorreplicativas (5.37'):

$$A_i = A_i(I_i) \quad y \quad D_i = D_i(I_i) \tag{5.37}$$

$$A_i = A_i(I_i) + \sum_k A_{ki} x_k \quad y \quad D_i = D_i(I_i) + \sum_k D_{ki} x_k \tag{5.37'}$$

Éstas se consideran con cierto detalle en el Cuadro 5.12.

Cuadro 5.12. Dinámica de la autorreplicación.

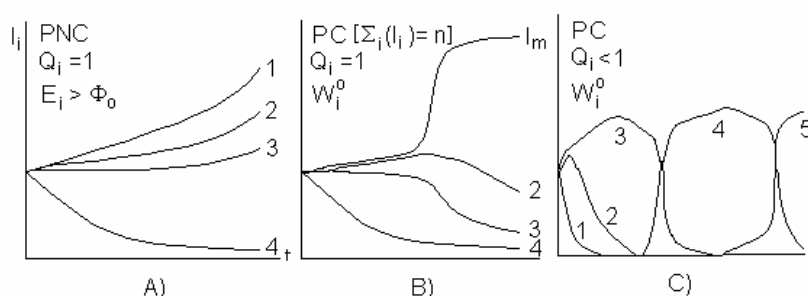
A) AUTORREPLICACIÓN FIEL [$Q_i = 1$]

a) La variación de una secuencia concreta respecto al tiempo para los casos que exista independencia entre ellas (5.37) está especificada por la ecuación de crecimiento (Γ_i), donde $E (= A_i - D_i)$ se denomina exceso de producción (productividad):

$$(\Gamma_i) = dl_i/dt = (A_i - D_i - \Phi_0) l_i = (E_i - \Phi_0) l_i \quad (5.38)$$

cuya solución es $l_i(t) = l_i(0) e^{(E_i - \Phi_0)t}$. Las secuencias con $E_i > \Phi_0$, aumentarán hasta el infinito y se segregarán de todas las restantes pero no habrá ninguna que predomine (Fig. 5.35 A).

Figura 5.35. Segregación (A), selección (B) y evolución (C) de las secuencias.



b) Un modelo más real se consigue manipulando la válvula 3 e imponiendo la ligadura CP (población constante) para que la concentración total sea constante [$\sum_i (l_i) = n$]:

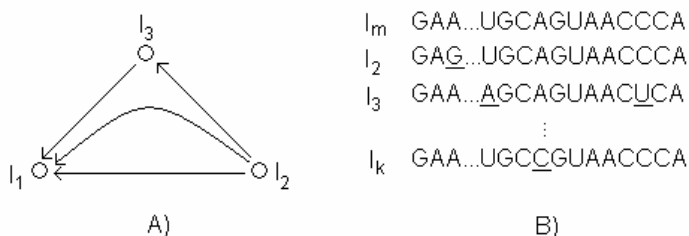
$$\sum_i (dl_i/dt) = \sum_i (E_i - \Phi_0) l_i = \sum_i E_i l_i - \Phi_0 \sum_i l_i = \sum_i E_i l_i - \Phi_0 n = 0$$

Por consiguiente, $\Phi_0 = (\sum_i E_i l_i)/n$ y tiene el significado de una productividad media (E_M), lo que introduce no linealidad en las ecuaciones:

$$dl_i/dt = (E_i - E_M) l_i \quad (5.38')$$

El estudio de la estabilidad de las soluciones de este sistema permite concluir que sólo hay un estado estacionario asintóticamente estable (Fig. 5.36 A) que corresponde a la secuencia de mayor productividad (copia maestra, l_m ; Fig. 5.36 B). Se trata de una auténtica selección (Fig. 5.35 B) y no de una segregación. Una vez conseguida la selección de la copia maestra, el sistema se estanca (equilibrio de selección) a no ser que aparezca una secuencia con mayor productividad que l_m .

Figura 5.36. Diagrama de fases del sistema (5.38') con las condiciones de la Fig. 5.36 B (A). Cuasiespecie = secuencia maestra l_m + cola de error (B).



B) AUTORREPLICACIÓN DEFECTUOSA [$Q_i < 1$ y (5.37')]

Una molécula l_i también puede surgir como consecuencia de la autorreplicación defectuosa de otra molécula l_j que tenga una $Q_j < 1$. Por lo tanto, la variación de las moléculas debe contener un tercer término que contemple esta posibilidad:

$$dl_i/dt = (A_i Q_i - D_i) l_i - \Phi_0 l_i + \sum_{j \neq i} \phi_{ji} l_j = (W_i^0 - \Phi_0) l_i + \sum_{j \neq i} \phi_{ji} l_j$$

donde $W_i^0 (= A_i Q_i - D_i)$ es el valor selectivo de la copia I_i (cuyo valor siempre es menor que la productividad) y ϕ_{ji} es una función de los factores de amplificación y fidelidad y de la distancia de Hamming (número de restos distintos que hay entre dos secuencias): $\phi_{ji} = \phi(A_j, Q_j, H_{ji})$; cuando $Q_j = 1$, $H_{ji} = 0$. Teniendo en cuenta la condición CP (esto es, $\Phi_0 = E_M$), se pueden escribir las ecuaciones de Eigen (que incorporan las características fundamentales autorreplicación, metabolismo, mutabilidad):

$$dI_i/dt = (W_i^0 - E_M) I_i + \sum_{j \neq i} \phi_{ji} I_j \quad (5.38'')$$

y que permiten comprobar que la selección de la copia maestra es una solución del sistema de Eigen.

Al alcanzarse el equilibrio de selección, se tiene $dI_m/dt = (W_m^0 - E_M) I_m = 0$ y, por consiguiente, $W_m^0 = E_M$, ecuación que permite calcular la concentración de la copia maestra. Si la productividad residual o productividad media de todas las secuencias distintas a la maestra es $E_{M, j \neq m} = [\sum_{j \neq i} E_j I_j] / [\sum_{j \neq i} I_j]$ se puede escribir:

$$I_m/n = [W_m^0 - E_{M, j \neq i}] / [E_m - E_{M, j \neq i}] \quad (5.39)$$

Dado que $Q_i < 1$, el valor selectivo de I_m siempre será menor que su productividad, por lo que $I_m < n$. En el equilibrio de selección siempre habrá una fracción de secuencias ligeramente parecidas a la maestra. Lo que se selecciona es la distribución de secuencias (cuasiespecie) formada por la secuencia maestra y su cola de error. En realidad, el equilibrio de selección es metaestable porque si en un instante aparece en la cola de error una secuencia I_m' con mayor valor selectivo que I_m , aparecerá una nueva cuasiespecie y el sistema evolucionará (Fig. 5.35 C). Como el tamaño de la población formada por la cola de error depende de la calidad del copiado (ver más adelante), conviene que ésta no sea muy alta para que aquélla sea grande y se den alternativas. La única posibilidad de evolucionar es a través del error. Sin éste, la competitividad de los procesos replicativos conduciría a la selección de la secuencia con mayor capacidad autorreplicativa y no cabría ninguna posibilidad de evolución ulterior. Por el contrario, con error, en cada instante se selecciona una cuasiespecie y la existencia de una cola de error adecuada garantiza el ensayo de alternativas con secuencias cada vez más idóneas. Esta estrategia de selección y evolución es un algoritmo genético que permite optimizar una solución.

Ya que la resolución de ecuaciones del tipo (5.38'') es poco práctica o imposible, se recurre a las técnicas discretas de simulación. Se parte de una población inicial de secuencias y se preestablece el valor selectivo de cada una de ellas. Se elige al azar una secuencia y se genera un número aleatorio para decidir si dicha secuencia se degrada, se replica o abandona el reactor, procesos que en realidad dependen del factor de hidrólisis, del valor selectivo y de Φ_0 (o de E_M para la ligadura CP). Puede ocurrir, desde luego, que el número aleatorio elimine a una secuencia valor selectivo y productividad media altos y también lo contrario.

Cabría pensar que la velocidad de evolución aumenta al disminuir Q_i , pero cuanto más pequeño es éste, menor es el valor selectivo. Por consiguiente, existe un valor crítico Q_C por debajo del cual se hará 0 la concentración de I_m . Esta "catástrofe" tiene lugar cuando se cumple $[E_m - E_{M, j \neq i}] = 0$. Entonces se puede escribir:

$$Q_C = [D_m + E_{M, j \neq i}] / A_m \quad (5.40)$$

A $1/Q_C = \Theta_m$ se denomina superioridad de la copia maestra. El factor de calidad de una secuencia de tamaño v es el productorio de los factores de calidad por dígito q_i (si las copias de las posiciones son independientes): $Q_{k,v} = \prod_{i=1,v} q_i$. Definiendo el factor de calidad por dígito medio se tiene $Q_{k,v} = (q_M)^v$. El factor de calidad por dígito sólo es una función de las constantes intrínsecas de asociación cuando en el mecanismo de replicación no hay sistemas catalíticos ni reparadores y, en condiciones prebióticas, se estima que está en torno a 0,95 y aumenta cuando se incluyen dichos sistemas.

La existencia de un umbral de error en la replicación implica un tamaño crítico de secuencia v_C que depende de la superioridad y del factor de calidad por dígito:

$$v_C = \log Q_C / \log q_M = - \log \Theta_m / \log q_M \approx \log \Theta_m / (1 - q_M) \quad (5.41)$$

Para aumentar el tamaño de las secuencias (contenido informativo), hay que mejorar tanto la superioridad (aumentando A y/o disminuyendo D) como el factor de calidad por dígito, lo que requiere la intervención de mecanismos enzimáticos de la polimerización y reparación (impensables en un contexto prebiótico).

En la Tabla 5.11 se muestran los valores de estos parámetros para diferentes sistemas. Se puede decir que el número máximo de restos de un genoma es inversamente proporcional al índice de error de replicación por resto. Este resultado constituye, quizá, el principio más importante de la evolución molecular.

Tabla 5.11. Secuencias informativas en los sistemas biológicos para $\Theta_m = 200$
(Resumida de M. Eigen y P. Schuster, 1977).

Q_M	v_c	SISTEMA
0,95	106	tRNA ($v=80$)
0,995	10.597	RNA Q β ($v=4.200$)
0,999995	$5,3 \times 10^6$	DNA <i>E. coli</i> ($v=4 \times 10^6$)
0,9999995	$5,3 \times 10^9$	DNA Ser humano ($v=3 \times 10^9$)

En el equilibrio de selección sólo está asegurada la secuencia de mayor valor selectivo. Una estimación de v_c para las cuasiespecies arroja el valor 10-100, tamaño insuficiente para poder codificar una replicasa y no digamos un sistema vivo mínimo. Esta crisis se llama paradoja de Eigen (también *catch 22*) y puede superarse consiguiendo que diversos replicadores autocatalíticos lleguen a coexistir de alguna forma estable. Por ejemplo, si varias cuasiespecies se disponen en una topología cíclica (hiperciclo, M. Eigen, 1971), en lugar de competir se tornan cooperantes y puede lograrse un aumento de información que lleve a un sistema prebiótico auto-ordenado (Ver 6.3.1.I).

II-2. PATRONES

La presencia de un carácter fenotípico depende principalmente de la probabilidad p de que ocurra y, secundariamente, de la ventaja selectiva que confiera (P.T. Saunders y M.W. Ho, 1981). La evolución procede de acuerdo con un principio de mínimos ya que el incremento de complejidad δC , con independencia de la manera de medirla, es:

$$\delta C = \log 1/p \quad (5.42)$$

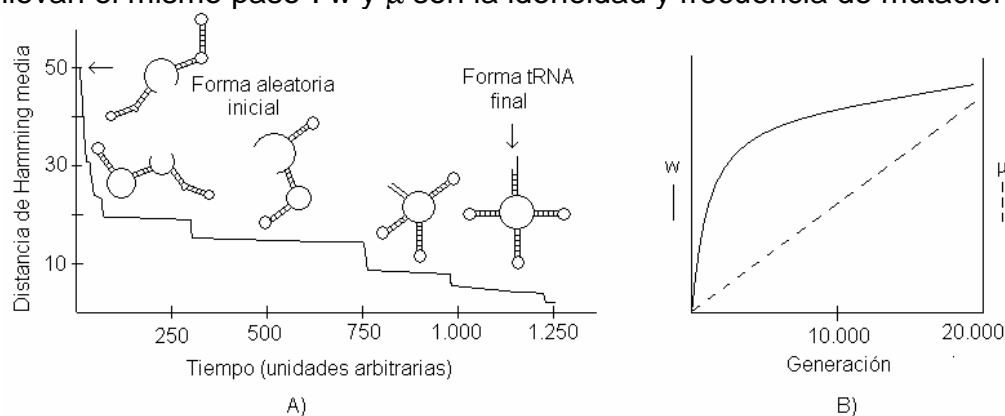
Los debates del estructuralismo saint-hilaireiano/funcionalismo cuveriano, del seleccionismo/neutralismo o del gradualismo darwiniano/interrupcionismo eldredge-gouldiano podrían aclararse mediante experimentos de evolución molecular. Como el RNA es al mismo tiempo “genotipo” (secuencias, información) y “fenotipo” (formas, herramientas, actividad) y, por tanto, puede (auto)replicarse y adaptarse, es el epítome de la evolución. ¡Darwin se habría encantado de haberlo conocido!

W. Fontana y P. Schuster (1998) han intentado caracterizar molecularmente el debate evolutivo. Los emparejamientos GC, AU y GU producen estructuras secundarias o “formas” de idoneidad dada (las formas reales son las estructuras terciarias) susceptibles de evolución. Una serie temporal de pares secuencia-forma (ruta evolutiva) es continua si las sucesivas secuencias están cercanas en el espacio de secuencias y las formas correspondientes son vecinas en el espacio de formas. Sin embargo, una continuidad en el espacio de secuencias no se corresponde con una continuidad en el espacio de formas (asimetría, Ver Fig. 5.5).

Si se parte de una población de 1000 moléculas de RNA de $v = 76$ y se imponen las condiciones de población constante, índice de error de 10^{-3} por base y detención del proceso cuando se alcance una forma diana preestablecida (hoja de trébol) se obtiene por simulación una historia evolutiva como la indicada en la Fig. 5.37 A. La gráfica (que corresponde a más de un millón de replicaciones) indica que después de una corta fase inicial en la que decrece rápidamente la distancia a la forma diana, la población está dominada por acontecimientos de estasis y puntuación. Pero ésta es un fenómeno intrínseco de la entidad que evoluciona y depende

menos de las condiciones externas de lo que anteriormente se pensaba. La evolución es un proceso de optimización en el que se combinan períodos adaptativos rápidos (selección) y fases difusivas (deriva) lentas.

Figura 5.37. A) Evolución del RNA desde una forma aleatoria inicial a una forma en hoja de trébol (propia del tRNA) final. B) Las evoluciones genómica y adaptativa “no llevan el mismo paso”. w y μ son la idoneidad y frecuencia de mutación.



E. Schultes *et al.* (1999) han presentado un abordaje que también arroja luz al debate autoorganización-selección. La selección es la fuerza que dirige las poblaciones de moléculas de RNA hacia los vectores de composición de menor frustración (extremos del eje de Chargaff) mientras que la mutación las hace derivar hacia la de máxima entropía (hacia el vector de composición de los isoheteropolímeros). El potencial evolutivo de un vector de composición viene dado por la expresión:

$$U_c = \langle F_c \rangle - \mu H_c \quad (5.43)$$

siendo μ una constante. Estos autores han recordado el parecido de esta ecuación con la de Gibbs. Si $\langle F_c \rangle$ e H_c son las entalpía (evolutiva) y entropía, μ podrá llamarse “temperatura evolutiva”. Si $\mu = 0$, el potencial evolutivo no es más que la autoorganización del vector de composición.

No obstante subsisten muchas incertidumbres. J.E. Barrick *et al.* (2009), usando tecnología de vanguardia y decenas de miles de generaciones de replicación de *E. coli*, han observado que mientras que la velocidad de evolución genómica sugiere un mecanismo neutral o de deriva (reloj molecular), la de evolución organizmi- ca lleva la marca de la optimización por selección natural (adaptación). P.B. Rainey (2009) ha llamado a este desacoplamiento “arritmia de *tempo* y *modo*” (Fig. 5.37 B).

5.7. ANÁLISIS FILOGÉNICO

Al final del *Origen* (1859), Darwin apuntaba “Tengo que inferir, por tanto, que todos los seres orgánicos que han vivido en la Tierra han descendido de alguna forma primordial en la que comenzó a latir la vida”. El postulado fundamental del darwinismo es la “doctrina” de la descendencia común y el principal objetivo de la Filogenia (Clásica y Molecular) consiste en rastrear a este antepasado de toda la vida terrestre o LUCA (*last universal common ancestor*). Una tarea francamente compleja.

R. Owen introdujo en 1843 el término homología para designar los órganos de distintas especies (de vertebrados) con la misma función. T. H. Huxley (1860) se percató de que era el concepto que podría aportar pruebas clave en favor de la descendencia común. W. Henning (1950) propuso los fundamentos de la sistemática filogenética (cladismo) según los cuales cada especie ocupa una posición única en el árbol de la vida cuya raíz es LUCA (descendencia vertical). E. Zuckerkandl y L. Pauling (1965) indicaron que los heteropolímeros biológicos son documentos históricos y propusieron la hipótesis del reloj molecular. M. Kimura (1968) y otros adelantaron su fundamento teórico (teorías neutral y casi neutral) y enunciaron el principio básico de la evolución molecular: las macromoléculas (o porciones de las mismas) menos importantes desde el punto de vista funcional evolucionan con mayor velocidad (porque tienen menos ligaduras selectivas) que las más importantes. W. Fitch (1970) estableció dos tipos de homología, ortología (genes relacionados por cladogénesis) y paralogía (genes relacionados por duplicación). Sólo los genes ortólogos indican unívocamente un origen común.

a) Para que una secuencia sea un cronómetro útil desde el punto de vista filogenético se deben cumplir tres requisitos muy exigentes (C.R. Woese, 1987):

i) Ajuste a la hipótesis del reloj molecular. Podría pensarse que las secuencias neutras serían las más apropiadas, pero debido a que cambian muy rápidamente, sólo se pueden usar en intervalos o rangos filogenéticos muy restringidos.

ii) Proporcionalidad entre velocidad de sustitución y la distancia evolutiva que se desea medir. Las unidades de tiempo que hay que considerar entre los diversos acontecimientos evolutivos son muy dispares (del orden de Ma a Ga).

iii) Adecuación del tamaño. No solamente el tamaño absoluto (por razones estadísticas) sino que deben contener el mayor número de dominios independientes desde el punto de vista evolutivo, es decir, que los cambios no aleatorios (seleccionados) ocurridos en una parte de la molécula no afecten al segmento usado como cronómetro.

b) La no linealidad distancia/sustitución (saturación) y el orden de los sucesos de especiación (no necesariamente cladogénica) y duplicación implican una aceleración evolutiva que enmaraña extraordinariamente la relación ortología/paralogía y dificulta el análisis filogenético (P. Forterre y H. Philippe, 1999; E.V. Koonin, 2005).

c) Las señales filogenéticas de las ramas más antiguas están enmascaradas por las de las ramas más recientes. La búsqueda de algoritmos que permitan eliminar ese ruido es una tarea prioritaria en curso.

En el Cuadro 5.13 se resumen los principios del análisis filogenético molecular.

Cuadro 5.13. Análisis filogenético molecular.

A) HOMOLOGÍAS

Un carácter fenotípico es todo atributo observable que puede adoptar diferentes estados y transmitirse inalterado o modificado desde un antepasado a un descendiente.

a) Homología es la propiedad del carácter de presentarse en dos o más taxones en virtud de estar codificado por la misma información genética (p. e., las alas de aves y murciélagos proceden del quirido ancestral).

b) Analogía (homoplasia) es la semejanza de caracteres en dos o más taxones debido a razones funcionales y adaptativas y, al interpretarse desde un punto de vista evolutivo, se llama convergencia (p.e., las alas de las aves y la de los insectos no tienen un antepado común).

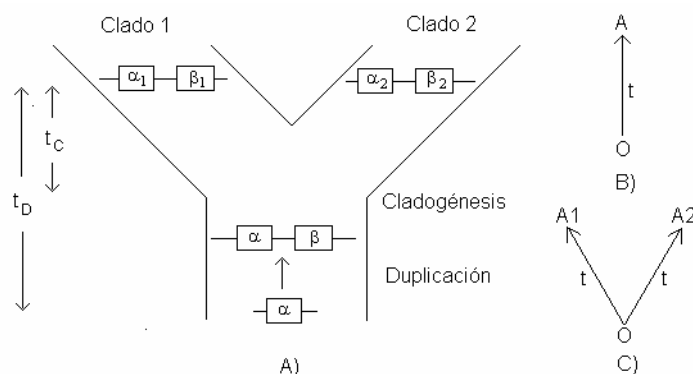
Los genes homólogos producidos por cladogénesis (especiación) y duplicación (génica) se denominan ortólogos y parálogos y su destino evolutivo suele ser muy diferente (conservación y divergencia/pérdida). Sólo la ortología permite realizar reconstrucciones filogenéticas (G. Theißen, 2002).

Si se considera que el gen α de un linaje ancestral se duplica en dos genes α y β , al escindirse dos linajes descendientes 1 y 2 (Fig. 5.38 A) se obtienen dos tipos de homología:

a) α_1 - α_2 y β_1 - β_2 son genes ortólogos y

b) α_1 - β_1 , α_1 - β_2 , α_2 - β_1 y α_2 - β_2 son genes parálogos.

Figura 5.38. Duplicación y cladogénesis (A). Tiempo de divergencia (B, C).



B) DISTANCIA/SIMILITUD ENTRE SECUENCIAS

Una secuencia ancestral, como 5' AAGCAAATA 3', puede modificarse por mutación puntual mediante alguno de los procesos indicados en la Tabla 5.11 A.

Al comparar dos secuencias como 5' TCAGACGATTG 3' y 5' TCGGAGCTG 3' (Tabla 5.12 B) se pueden dar tres tipos de enfrentamientos de bases: concordantes, discordantes (indicados con*) y nulos (indicados con -) que reflejan, respectivamente, la ausencia de cambios en una posición dada, la existencia de sustitución o la producción de un hueco (delección o inserción). Para dos secuencias de longitud L y M con x enfrentamientos concordantes, y discordantes y z nulos se tiene $L + M = 2(x + y) + z$.

Tabla 5.12. Tipos de mutaciones génicas (A). Alineación de secuencias (B).

A)

POSICIÓN	5'	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	3'
Secuencia original		A	A	G	C	A	A	A	T	A		
Sustitución		A	A	G	N*	A	A	A	T	A		
Delección		A	A	G	-	A	A	A	T	A		
Inserción		A	A	G	N*C	A	A	A	T	A		

B)

COMPARACIÓN DE 5' TCAGGACGATTG 3' Y 5' TCGGAGCTG 3'		
Alineaciones	D(w=2)	D(w ₁ =2, w ₂ =6)
T C A G - A C G - A T T G	12	12
T C - G G A - G C - T - G		
T C A* G A C* G* A* T* T G	9	11
T C G* G A G* C* T* - G* -		
T C A G - A C G A* T T* G	10	10
T C - G G A - G C* T G* -		

La mejor alineación de dos secuencias es la que tiene menor número de enfrentamientos discordantes y huecos. Ya que si se reduce el número de los primeros se aumenta el de los segundos, y viceversa, para poder comparar sustituciones y huecos se recurre a la probabilidad de formación de delecciones e inserciones en relación con la de las sustituciones. Esta probabilidad se mide por el índice de penalización de huecos (w) y según sea directamente proporcional al tamaño del hueco o no, se tiene:

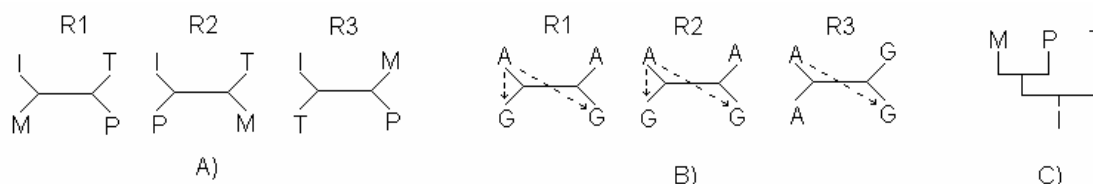
$$D = y + wz \text{ o } D = y + \sum w_i z_i \quad (5.44)$$

siendo z_i el número de huecos de longitud i y w_i su correspondiente índice de penalización. El mejor alineamiento posible es el que tiene menor D (Tabla 5.11 B). El índice de semejanza o distancia entre dos secuencias se calcula con alguno de los programas informáticos existentes (como el emparejamiento de medias no ponderadas, UPGMA o análisis filogenético por parsimonia, PAUP).

C) PAUP (C-B. Stewart, 1993)

Entre los cuatro taxones T (tiburón), P (pez pulmonado), M (mono) e I (invertebrado), empleado como grupo externo, se dan las tres $[(2n - 3)!/2^{n-2} (n-2)!]$ posibles redes (cladogramas) de la Fig. 5.39 A. De ellas derivan treinta $[(2n - 5)!/2^{n-3} (n - 3)!]$ posibles árboles filogénicos. Para decidir cual es el más probable se recurre a una matriz de datos que puede ser una alineación de secuencias nucleotídicas (como en la Tabla 5.13 A).

Figura 5.39. Posibles redes obtenidas al relacionar T, P, M e I (A). Número de sustituciones para el carácter 2. (B). Árbol filogénico compatible con la red más probable (C).



Los caracteres 1, 3 y 7 son invariantes y permiten alinearlas e inferir las homologías. Una posición filogénicamente informativa es aquella que tiene al menos dos nucleótidos distintos y está representada en dos o más secuencias (2, 5, 6, 8 y 9). Es costumbre marcar con * los caracteres informativos. Para encontrar el árbol más simple hay que evaluar cuál de los posibles requiere el menor número de sustituciones. Así, para el carácter 2, las redes requieren 2, 2 y 1 sustituciones (Fig. 5.39 B). Procediendo de igual forma para los demás caracteres, se obtiene la Tabla 5.13 B. La red más simple es la R3 y el árbol filogénico será el de la Fig. 5.39 C.

Tabla 13. Alineación de secuencias (A). Número de sustituciones para el carácter 2 (B).

A		B			
TAXONES	CARACTERES	ÁRBOL	CARACTERES	TOTAL	
Tiburón (T)	1 5 10 GATCCTAGGC	1	1 5 10 0 2 0 1 2 2 0 2 1 2	12	
Pez pulmonado (P)	GGTCACATGT	2	0 2 0 1 2 1 0 2 2 2	12	
Mono (M)	GGTCATATCT	3	0 1 0 1 1 2 0 1 2 2	10	
Invertebrado (I)	GATACCAGCA * * * *				

D) VELOCIDAD DE EVOLUCIÓN

El número de sustituciones por posición que hay entre una secuencia ancestral O y otra actual A pertenecientes a dos clados (K_{OA}) es formalmente una distancia y, por consiguiente, el número de sustituciones por posición y año ($s \text{ p}^{-1} \text{ a}^{-1}$) es la velocidad de sustitución:

$$r = K_{OA}/t \quad (5.45)$$

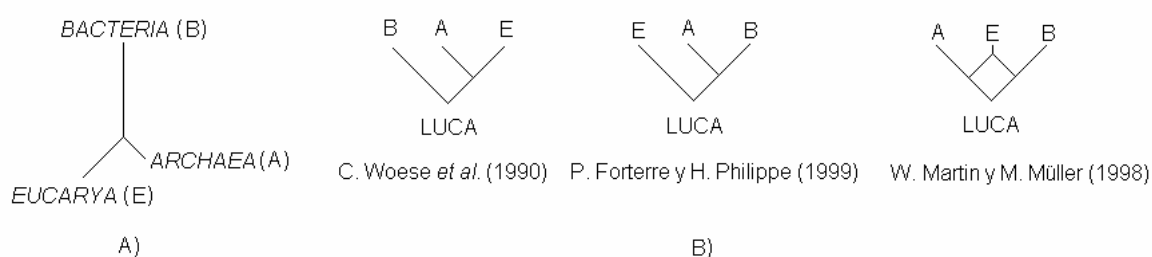
siendo t el tiempo que ha transcurrido entre los clados original y actual (Fig. 5.38 B). El tiempo se estima por métodos geocronológicos y normalmente se conoce de forma imprecisa. También se pueden comparar las secuencias pertenecientes a dos clados actuales que hace t años (tiempo de divergencia) compartían un antepasado común, es decir, eran la misma especie (Fig. 5.39 C). Suponiendo que K_{A1A2} es el doble de K_{OA1} (o K_{OA2}), se puede escribir $r = K_{A1A2}/2t$. Se puede estimar el tiempo de duplicación t_D de un gen ancestral α en otros dos α y β descendientes si se conoce la velocidad de sustitución. Ésta se puede obtener a partir del número de sustituciones habidas en los genes ortólogos de dos especies actuales descendientes y el tiempo de divergencia t_C . Si K_α y K_β son las sustituciones ocurridas entre α_1 y α_2 y β_1 y β_2 , las velocidades de sustitución serán $r_\alpha = K_\alpha/2t_C$ y $r_\beta = K_\beta/2t_C$. Si $r = (r_\alpha + r_\beta)/2$ es la velocidad de sustitución media y $K_{\alpha\beta}$ es el número de sustituciones por posición entre los genes α y β , se tiene:

$$t_D = K_{\alpha\beta} / 2r = 2 K_{\alpha\beta} t_C / (K_\alpha + K_\beta) \quad (5.46)$$

La aplicación de los métodos filogénicos a unas dos mil secuencias de rRNA 16S (y 18S) ha permitido a C.R. Woese *et al.* (1990) elaborar un cladograma (Fig. 5.40 A) con los taxones más incluyentes (de mayor jerarquía) o Dominios llamados *Bacteria* (B), *Archaea* (A) y *Eukarya* (E). La existencia de una maquinaria traduccional genuina en cada Dominio se denomina el patrón canónico.

Un cladograma se transforma en árbol filogenético si se encuentra la raíz. Para ello hay que disponer de un grupo externo que permita encontrar la topología. Podría parecer lógicamente imposible tratar de enraizar un cladograma y convertirlo en árbol universal (¿qué grupo externo permite la comparación?). Esta dificultad se soslaya (R. Schwartz y M. Dayhoff, 1978) empleando dos copias A y B (genes parálogos) surgidas por duplicación de uno A ocurrida en el antepasado universal y reconocer las sinapomorfías (estados avanzados compartidos) de los tres Dominios.

Figura 5.40. Topología del cladograma de Woese (A) y topologías propuestas del árbol filogenético universal (B). B=*Bacteria*, A=*Archaea*, E=*Eukarya*



Si se usan diferentes datos moleculares para construir árboles filogenéticos y se obtienen distintas topologías se habla de incongruencia. Ésta se debe a que no se cumplen algunos de los supuestos empleados en los métodos de construcción, a saber, todas las posiciones tienen la misma probabilidad de sustitución (modelo monoparamétrico de T.H. Jukes y C.R. Cantor, 1969) y la especiación se produce por cladogénesis o bifurcación). Las transiciones son más probables que las transversiones (modelo biparamétrico de M. Kimura, 1980) y en los procariotas es frecuente la transferencia genética horizontal (HGT) que puede producir una especiación por fusión completa (endosimbiosis) o parcial de genomas.

a) Los primeros estudios basados en el rRNA y en los factores de elongación EF-1 α y EF-2 situaban la raíz en la rama *Bacteria*. LUCA habría sido un organismo de organización procariota (progenota o genota).

b) P. Forterre y H. Philippe (1999) han indicado que el enraizamiento del árbol universal en la rama de *Bacteria* se debe a artefactos y han propuesto la hipótesis de que la raíz está en la rama *Eukarya*. Según estos autores, los caracteres procariotas relacionados con el procesamiento de la información se han originado por simplificación y desplazamiento de no ortólogos (sustitución en un linaje de una proteína por otra no relacionada pero con la misma actividad).

c) Otros autores han propuesto un origen quimérico de *Eukarya* (teoría parecida a la de la endosimbiosis de L. Margulis (1968).

R. Jain *et al.* (1999) han propuesto la hipótesis de la complejidad. Los genes implicados en los aparatos transcripcional y traduccional (genes informacionales) forman parte de sistemas génicos complejos y hay poca probabilidad de que sean transferidos horizontalmente mientras que los genes implicados en funciones de mantenimiento o metabólicas (genes operacionales) forman redes pequeñas y es más probable que se transfieran horizontalmente. Si se demuestra la hipótesis del "core", la existencia de un subconjunto conservado de genes informacionales, podría resolverse el problema de la incongruencia y deducir el árbol filogenético "universal".

No obstante, los genes informacionales relacionados con la maquinaria replicativa no muestran un patrón canónico sino otro más bien errático (Tabla 14).

Tabla 14. Patrón errático de los genes informacionales de la replicación.

GENES	VERSIONES EN LOS DOMINIOS
Primasa	Una en B y dos en A/E
DNA topoisomerasa II	Una en B/A y una en B
DNA pol B	Una en B, una en A y cuatro en E

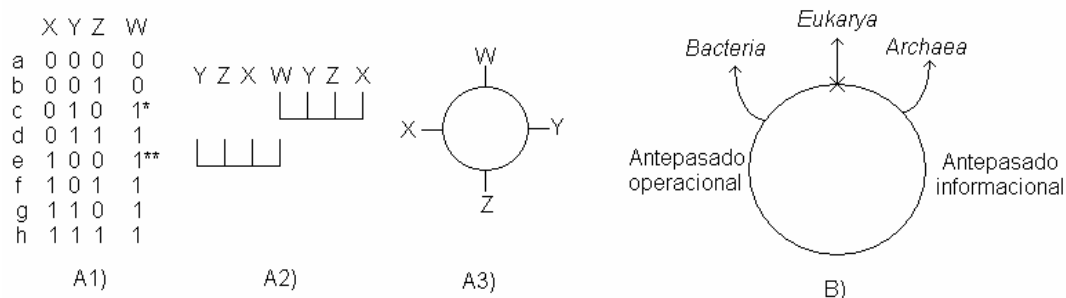
Algunos autores creen que el problema de la incongruencia se puede resolver usando filogenómica, potentes algoritmos de búsqueda y métodos estadísticos multivariados (análisis de componentes principales). Otros piensan, por el contrario, que HGT convierte la investigación filogenética en una tarea imposible.

V. Kunin *et al.* (2005) han usado datos de 165 genomas y han reconstruido una red filogenética microbiana representable por un grafo libre de escala. Las unidades taxonómicas se han referido a especies (filogenia clásica) o a genes (filogenia molecular) pero existen más jerarquías. J.M. Srb y T.H. Oakley (2005) han propuesto el concepto de filogenia jerárquica en la que los dendrogramas de especies, de genes u otros módulos (redes génicas, líneas celulares, órganos, etc.) no tienen por qué tener la misma topología. Esta incongruencia, en vez de ser un problema molesto permite plantear hipótesis verificables que puedan arrojar luz sobre una filogenia. La aplicación del algoritmo CR (reconstrucción condicionada) a ocho (J.A. Lake y M.C. Rivera, 2004) o diez (A.B. Simonson *et al.*, 2005) genomas secuenciados pertenecientes a los tres Dominios permite deducir dendrogramas que son permutaciones de un patrón cíclico (Cuadro 5.14).

Cuadro 5.14. Reconstrucción condicionada.

La presencia (1) o ausencia (0) de un gen en tres especies X, Y, Z puede ser de ocho formas cuyas probabilidades a, b,..., h suman 1 (Fig. 5.41 A1). Si W es una fusión de X e Y, un gen procederá de cualquiera de los dos antepasados. Sólo las combinaciones * son informativas desde el punto de vista filogenético. Sus dendrogramas se representan en la Fig. 5.41 A2 y pueden resolverse en un patrón cíclico o anillo (Fig. 5.41 A3).

Figura 5.41. A) Reconstrucción condicionada y fusión (L. Lester *et al.*, 2005). B) "Raíz" (anillo) del árbol universal.



Según este enfoque, la raíz del "árbol" universal de la vida en el planeta Tierra tendría una topología ¡circular! (Fig. 5.42 B). ¿Significa que la evolución primordial es no darwiniana?

P. Forterre (2005) ha indicado que la hipótesis "tres virus-tres Dominios" (Ver 7.4.1) podría explicar el patrón canónico.

6. CÓMO II. MODELOS ASCENDENTES

La química prebiótica es química orgánica sintética constreñida por las condiciones de contorno de la geoquímica primitiva (A. Eschenmoser, 2007). R. Saladino *et al.* (2005, 2007) han propuesto considerar simulaciones prebióticas las síntesis que parten de precursores de uno o dos átomos de carbono y se llevan a cabo en sólo un reactor en cualquiera de las fases. Se supone que componían la atmósfera o hidrosfera primitivas o que fueron aportados por meteoritos y cometas. Los precursores prebióticos (Tabla 6.1) se forman en experimentos de descarga u ondas de choque en mezclas gaseosas de CH₄, CO, CO₂, NH₃, N₂ y H₂O y se convierten en monómeros y protometabolitos en reacciones accionadas por luz UV, calor o energía rédox.

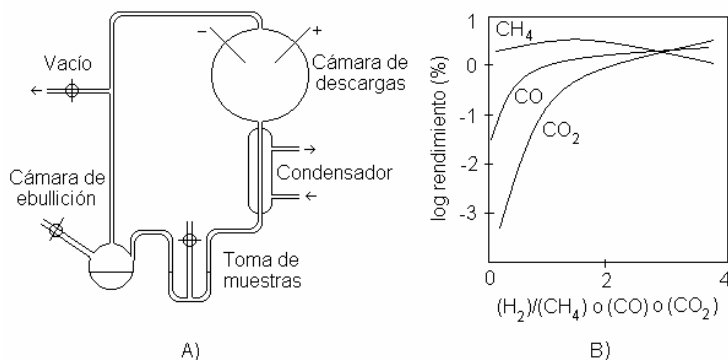
Tabla 6.1. Precursores prebióticos.

FÓRMULA	NOMBRE
HCN	Cianuro de hidrógeno
NCO ⁻	Cianato
N≡C-C≡N	Cianógeno
HCOH	Formaldeído
H ₂ N-CHO	Formamida
HCOOH	Ácido fórmico
HCOO ⁻ NH ₄ ⁺	Formiato amónico
H ₂ N-CO-NH ₂	Urea
HC≡C-C≡N	Cianoacetileno
N≡CH-CH ₂ -CHO	Cianoacetaldehído
H ₂ N-CH ₂ -CH ₂ -COOH	β-alanina

6.1. MICROMOLÉCULAS

Es común aceptar que S.L Miller (1930-2007) realizó en 1953 los primeros experimentos modernos de síntesis prebiótica (W. Löb hizo experimentos similares en 1906). Al someter la atmósfera reductora propuesta por Oparin (CH₄, NH₃, H₂O, H₂) de un reactor (Fig. 6.1 A) a descargas eléctricas y recoger al cabo de varios días los productos disueltos (la mayoría del material producido es un incómodo alquitrán cuya importancia prebiótica se desconoce), Miller comprobó la presencia de algunas moléculas prebióticas significativas, especialmente aminoácidos, ácidos carboxílicos e hidroxiácidos.

Figura 6.1. Reactor de Miller (A) y producción de sustancias orgánicas según la relación H/C (B).



H. Urey (cit. J.L. Bada y A. Lazcano, 2000) había predicho que aparecería el *Beilstein* (una enciclopedia de más de cien volúmenes en la que se describen

los compuestos orgánicos sintetizados hasta la fecha del experimento). En condiciones no reductoras (CO_2 , N_2 , H_2O) y de más baja energía, la síntesis atmosférica de micromoléculas prebióticas es muy escasa (Fig. 6.1 A), por lo que resulta necesario invocar aportaciones extraterrestre de material orgánico, lo que no constituye ninguna condición especial, ya que en el espacio interestelar hay gran cantidad de sustancias orgánicas.

Sin embargo, como se ha indicado en 4.4.2.I, una atmósfera medianamente reductora (con H_2 y CO) habría permitido la síntesis de micromoléculas significativas. Las teorías del mundo del hierro-azufre y del reactor hidrotermal alcalino defienden la procedencia oceánica de los precursores. La teoría del acuífero semiconfinado en el que confluían las aguas meteóricas (de procedencia atmosférica) y las juveniles (de procedencia volcánica) propugna una procedencia mixta (J. Whashington, 2000). En estos enclaves, la síntesis de monómeros es muy probable.

I. LIGADURAS

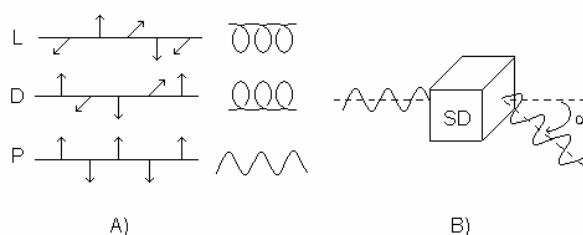
A) PROBLEMA DE LA QUIRALIDAD

El término quiral procede de un vocablo griego que significa “mano” y alude a la simetría de reflexión que caracteriza a estos órganos. En el Cuadro 6.1 se resumen los conceptos básicos relacionados con las moléculas quirales.

Cuadro 6.1. Actividad óptica y quiralidad.

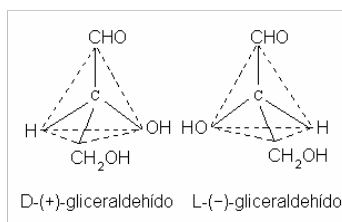
Según la teoría de J.C. Maxwell (1873), la luz es un conglomerado de ondas (perturbaciones del campo electromagnético) vibrando en todas las direcciones en torno a la dirección de propagación. Si se seleccionan las que vibran en un plano concreto se obtiene luz polarizada “plana” que, en realidad, es la componente de dos ondas de igual amplitud polarizadas circularmente a la izquierda (L) y derecha (D) de la dirección de propagación (Fig. 6.2 A).

Figura 6.2. Luz polarizada plana (A). Rotación óptica (B).



A. Fresnel (1824) descubrió que las sustancias “ópticamente activas” tienen distintos índices de refracción (birrefringencia) para la luz polarizada circularmente a la izquierda (n_L) y a la derecha (n_D). Esta diferencia o rotación óptica ($\Delta n = n_L - n_D$) es (+) para las sustancias dextrorrotatorias y (-) para las levorrotatorias. Cuando un rayo de luz polarizada atraviesa una sustancia ópticamente activa o quiral, las dos ondas polarizadas circularmente se mueven con distinta velocidad y se desfasan, de manera que al salir de ella y recomponerse, el plano de la luz polarizada ha girado hacia la derecha o a la izquierda un cierto número de grados α (Fig. 6.2 B).

Figura 6.3. Enantiómeros del gliceraldehído (GA).



L. Pasteur descubrió (1849-1857) la asimetría molecular. *Penicillium* usa como fuente de C sólo la forma D-tartrato potásico. Si el moho crece en una mezcla de D- y L-tartrato (racemato), en el medio de cultivo agotado únicamente podrá aislarse L-tartrato). Más tarde se comprobó que las moléculas que tienen centros de asimetría adoptan 2^n conformaciones no superponibles o especulares (una "broma" del espacio tridimensional) llamadas enantiómeros. Aunque sus átomos y agrupaciones atómicas (grupos funcionales) sean aparentemente iguales, sus propiedades físicas y químicas (biológicas) varían mucho. En la Fig. 6.3 se indican los enantiómeros del gliceraldehído.

A. Cotton (1895) descubrió que las sustancias ópticamente activas absorben diferencialmente la luz polarizada circularmente a la derecha (ϵ_R) o a la izquierda (ϵ_L) y que la diferencia, llamada dicroísmo circular ($\Delta\epsilon = \epsilon_L - \epsilon_R$), es de signo opuesto para los enantiómeros.

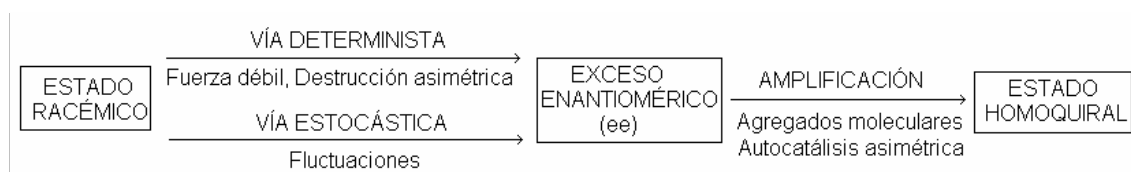
La presencia de D-monosacáridos y L- α -aminoácidos en los sistemas biológicos indica claramente que se ha producido una rotura de la simetría especular. No obstante, la transición de la geoquímica racémica a la bioquímica quiral es un "enigma fundamental" (W.A. Bonner, 1999) y "uno de los problemas más fascinantes" (P. Bargueño e I. Gonzalo, 2006) de la biogénesis. A. Jorissen y C. Cerf (2002), V. Avetisov (2007), N. Lahav (2007) y M.M. Green y V. Jain (2009) han revisado las teorías sobre el origen de la homoquiralidad biológica. Los últimos autores han delimitado el problema con dos preguntas:

- ¿Porqué la vida elige una forma quiral y excluye la otra?
- ¿Qué ruta ha seguido la vida para hacerse homoquiral?

Hay acuerdo en responder a la primera. La distinción no es más que una consecuencia (un "subproducto") de la excelencia de la catálisis enzimática, que es la máxima posible (perfecta) cuando la velocidad de transformación únicamente está limitada por la difusión (Ver 5.3.III). Green y Jain citan la máxima de J.W. Cornforth (1974) "Un catalizador quiral no puede maximizar la velocidad de reacción sin poder distinguir los enantiómeros".

La ruta es la cuestión más discutida porque podría ser prebiológica o biológica. Las teorías que abogan por un origen prebiótico (Fig. 6.4) consideran dos fases: a) Formación de un exceso enantiomérico (ee) del 0,001-10% a partir de una mezcla racémica inicial y b) Amplificación del ee hasta valores cercanos a la pureza homoquiral.

Figura 6.4. Teorías prebióticas sobre la homoquiralidad.



Existe un acalorado debate entre los autores que defienden las teorías basadas en la violación de la paridad (Y. Yamagata, 1966; S.F. Mason y G.E. Tranter, 1984) y los que se inclinan por las fotorreacciones asimétricas (W.A. Bonner *et al.*, 1999). Y. Yamagata (1966) propuso que, debido a la violación de la paridad, los enantiómeros tendrían energías ligeramente distintas y, por tanto, diferentes probabilidades de participar en reacciones químicas. Se ha calculado que la diferencia energética debida a la violación de la paridad (PVED) produce L-aminoácidos y D-azúcares más estables que los correspondientes D-aminoácidos y L-azúcares en un factor de 10^{-17} - 10^{-14} $k_B T$.

Aunque las pequeñísimas PVED podrían amplificarse en procesos cooperativos como los que tienen lugar durante la polimerización o la cristalización, desde el punto de vista experimental parece estar más favorecido un origen de-

bido a fotorreacciones asimétricas. En este contexto, los factores anisótropos externos (g) responsables del ee pueden ser la luz UV polarizada circularmente (dicroísmo circular natural, NCD) o la luz UV en presencia de un campo magnético (dicroísmo magnetoquiral, MChD) y podrían haber actuado tanto en la Tierra primitiva como en el espacio exterior. Existen indicios en favor de que la selección enantiomérica es un proceso espacial:

a) W.A. Bonner *et al.* (1999) han estimado que en la Tierra primitiva no hubo suficiente tiempo para que se acumularan sustancias homoquirales aunque se dispusiera del 100% de luz UV polarizada circularmente.

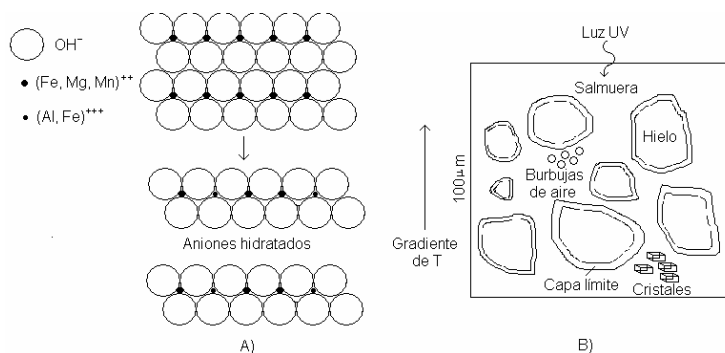
b) En los meteoritos de Murray y Murchison se encuentran hasta el 9 % de L-ee α -metil aminoácidos. En el espacio extraterrestre existen diferentes regiones en las que la luz UV polarizada circularmente produce fotólisis diferencial de las moléculas quirales. P. W. Lucas *et al.* (2005) han indicado que los granos del polvo nebuloso que existe en torno a las estrellas jóvenes producen una extinción dicroica que puede explicar un alto porcentaje (10%) de polarización circular neta.

G. Wald propuso en 1954 que la vida podría haber evolucionado en cualquiera de las dos formas homoquirales y que acontecimientos aleatorios primordiales condujeron a una de ellas. Así, una inspección de la vida en el universo revelaría igual número de poblaciones con formas D- y L- (test de Wald).

B) PROBLEMA DE LA DILUCIÓN

La evolución molecular hacia la vida entraña “una lucha cuesta arriba contra la dilución” que se ha superado por adsorción a superficies o por separación de fases (G.O. Arrhenius *et al.*, 1997). Los cristales y sólidos protocristalinos juegan un papel importante en las teorías biogénicas de V.M. Goldschmidt (1947), J.D. Bernal (1967) y A.G. Cairns-Smith (1982) ya que concentran y seleccionan moléculas y catalizan reacciones (G.O. Arrhenius, 2003; R.M. Hazen, 2006).

Figura 6.5. Transformación de SLH en DLH (A). Modelo de crioreactor marino.



Los hidróxidos monolaminares (SLH), como la herrumbre verde $[\text{Fe}(\text{OH})_2]$ y la brucita $[\text{Mg}(\text{OH})_2]$, procedentes de la meteorización de los basaltos oceánicos pueden transformarse en bilaminares (DLH) por sustitución iónica. Al cambiarse los iones divalentes originales por otros trivalentes (surgidos por la creciente oxidación planetaria) se produce un exceso de carga positiva que debe compensarse con aniones hidratados (Fig. 6.5 A). Entre las dos superficies catalíticamente activas aparece un compartimento interno bidimensional de tamaño monomolecular que permite la concentración y orientación de precursores aniónicos (CO_3^- , CN^- , HPO_4^- , HCOO^- y SO_4^-) hidratados y la posibilidad de experimentar multitud de reacciones químicas.

Un procedimiento efectivo de concentración es la congelación eutéctica (S. Miyakawa *et al.*, 2002; Cuadro 6.2). H. Trinks *et al.* (2005) han propuesto un modelo de crioreactor marino multifásico (hielo, salmuera, burbujas de gas y cristales; Fig. 6.5 B) en el que los gradientes de temperatura ($10^{\circ}\text{C h}^{-1}$ y $10^{\circ}\text{C m}^{-1}$) producen agitación de la salmuera, congelación/fusión, cristalización/disolución, cambios de pH y potencial eléctrico. Junto con la luz UV en parte polarizada circularmente pueden transformar los precursores en micromoléculas y polímeros significativos.

Cuadro 6.2. Eutécticos en disoluciones acuosas (P-A Monnard, H. Ziock, 2008).

Cuando las disoluciones acuosas se enfrían por debajo del punto de congelación pero sin llegar a alcanzar el punto eutéctico se forman sistemas bifásicos (visualizables mediante micrografías de epifluorescencia) formados por un sólido compuesto de cristales de hielo (agua pura) y un líquido conteniendo los solutos originales. Aunque las características de la fase eutéctica todavía no se conocen completamente, dependen de la velocidad de enfriamiento, temperatura final y concentración inicial de solutos y presentan ventajas (con respecto a lo que ocurre en los sistemas formados por altas concentraciones de iones metálicos y arcillas) para promocionar reacciones que son función de la concentración de los reactivos:

- a) Concentran los solutos con independencia del factor de dilución inicial.
- b) Promueven el autoensamblaje de estructuras (apilamientos) requeridas para una polimerización eficiente.
- c) Reducen la actividad del agua.
- d) Protegen de la descomposición térmica.

No obstante, adolecen de dos inconvenientes principales como son propiciar una baja velocidad de reacción y una alta sensibilidad a todos los solutos presentes (que pueden ser inhibidores).

III. PROBLEMA DE LA ESTABILIDAD

La estabilidad de las micromoléculas es muy variable (Tabla 6.2).

Tabla 6.2. Vida media de micromoléculas significativas (R. Larralde *et al.*, 1995; A. Lazcano y S.L. Miller, 1996; M. Levy y S.L. Miller, 1998; A.L. Weber, 2004).

MOLÉCULAS	$t_{1/2}$	MOLÉCULAS	$t_{1/2}$ (100°C)	MOLÉCULAS	$t_{1/2}$
Piruvato	6,3 d (50°C)	R	73 min	A, G, U	1-12 a (100°C)
Glicolaldehído	35 d		44 a (0°C)	C	19 d
t-Butanol	4,1 a	dR	225 min	A, G, U, T	10^5 - 10^9 a (0°C)
Metano	10^9 a	RMP	9 min	C	10^9 a
Ala	10^9 a (25°C)	RDP	31 min		
Thr, Ser	10^3 a				

Según M. Levy y S. L. Miller (1998), la inestabilidad de C plantea muchos interrogantes. A. L. Weber (2004) ha indicado que los hidrocarburos y compuestos CHO con un átomo de O son cinéticamente más estables que los que tienen dos. De estos últimos, los que tienen un grupo α - o β -carbonilo son los más reactivos (vidas medias comprendidas entre 2,8 horas y 115 días a 50°C). Según este autor, los azúcares de tres y cuatro átomos de carbono son los sustratos más idóneos para el desarrollo de los primeros sistemas autocatalíticos debido a sus fáciles formación y transformación y a su propensión a reaccionar con amonio y producir catalizadores como aminas y ácidos carboxílicos.

La velocidad de catálisis ha de ser tanto mayor cuanto más rápida sea la velocidad de escape de los sustratos contenidos en el compartimento de reacción. Si las velocidades de escape y de reacción controlada por difusión son:

$$v_{\text{esc}} = J/V = (PA/V) [S] = k_{\text{esc}} [S] \quad (6.1)$$

$$v_{\text{rd}} = k_{\text{rd}} [S][C] \quad (6.1')$$

donde J es el eflujo, V el volumen, P el coeficiente de permeabilidad, A la superficie, [S] y [C] las concentraciones de sustrato y catalizador y $k_{esc} (= \ln 2 / t_{1/2})$ y $k_{rd} (= 1/[S] t_{1/2})$ son las correspondientes constantes de primer y segundo órdenes, se pueden estimar las ligaduras de la Tabla 6.3.

Tabla 6.3. Vidas medias de escape y de reacción en diferentes medios a 50°C.

MEDIO (r = 0,005 cm)	ESCAPE (s)	REACCIÓN
Dominio acuoso	0,17	0,6 s (con catatalizador) -1 d (sin él)
Vesícula anfipática	214	
Esférula viscosa	40.600	200 s

S.J. Sowerby *et al.* (2001) han estudiado la adsorción a grafito cristallino de las nucleobases y comprobado que existe la serie eluotrópica G>A>H>T>C>U. Como la adsorción protege de la hidrólisis y proporciona una energía libre de Gibbs negativa para la síntesis, resulta evidente que este proceso ha tenido que influir en la composición primordial del material genético.

D) PROBLEMA DEL NITRÓGENO

Es bien sabido que el nitrógeno molecular es bastante inerte. Las formas prebióticas químicamente activas más abundantes son el NO y el cianuro (Cuadro 6.2.A), que en presencia del ubicuo formaldehído produce cianhidrinas muy estables que impiden las posibles reacciones ulteriores (paradoja de Miller). S. Pitsch *et al.* (2000) han propuesto un mecanismo que podría resolver este problema. En la hidrosfera anóxica primordial, el abundante Fe^{++} habría formado complejos cianurados tetravalentes con gran afinidad por los compartimentos internos de la herrumbre verde. Las agrupaciones DLH-hexacianoferroato se descomponen lentamente en magnetita y un cianuro de hierro parecido o similar al azul de Prusia (ferri ferrocianuro). Éste podría ser una fuente potencial de HCN cuando localmente se produce una elevación del pH.

Las descargas e impactos pueden convertir el N_2 en N, NO y NO_2^- , el cual puede reducirse a NH_4^+ en medio ácido con el concurso de pirita (Ver 8.3.II.B).

II. RESULTADOS

La elección de condiciones experimentales que permiten simular enclaves geoquímicos apropiados pueden obviar o aligerar estos problemas. Se ha comunicado la formación de ácidos mono, di y tricarbónicos, alcoholes grasos, nicotinamida, triazinas e imidazoles. Todavía no se ha demostrado la síntesis prebiótica de desoxirribosa, algunos ácidos grasos, aminoácidos básicos, porfirinas y la mayoría de las coenzimas derivadas de las vitaminas hidrosolubles. La síntesis de azúcares y bases es menos favorable termodinámica y cinéticamente que la de aminoácidos. La síntesis de nucleósidos y nucleótidos púricos no presenta problemas, al contrario de lo que ocurre con la formación de nucleósidos pirimidínicos. Se han calculado concentraciones de 0,3 mM para aminoácidos y de 15 μ M para purinas. En la Tabla 6.4 se resumen las contribuciones pioneras.

La formación prebiótica de micromoléculas es un área de investigación endiablada ("caja de Pandora" en expresión de J. Oró, 1977) que todavía no se ha logrado cerrar. El postulado fundamental de la química prebiótica clásica (modelo de la sopa prebiótica) considera que las reacciones predominantes serían las menos sensibles a los cambios físicos y químicos del ambiente y, por consiguiente, se irían acumulando los productos resultantes más estables. No

obstante, A. Eschenmoser (2007) ha cuestionado este postulado de “robusted” porque cuanto menos vigorosas fueran las reacciones y más lábiles los reactivos en un ambiente dado, mayor sería la probabilidad de ser asistidas y guiadas por catalizadores que casualmente se encontraran o emergieran en él.

Tabla 6.4. Primeras síntesis prebióticas de micromoléculas significativas.

AUTOR	CONDICIONES	MICROMOLÉCULAS
F. Whöler (1828)	Isocianato amónico, calor	Urea
A. Strecker (1850)	Acetaldehído, HCN, descargas	Ala
A. Butlerow (1861)	Formaldehído, álcalis	Azúcares
S.L. Miller (1953)	Atmósfera reductora, descargas	Aminoácidos, ácidos
J. Oro y A.P. Kimbal (1961)	HCN, reflujo	Purinas
J.P. Ferris <i>et al.</i> (1968)	Cianoacetileno, descargas	Pirimidinas
H. Yamada y T. Okamoto (1972)	Formamida, calor, minerales	Purinas, Pirimidinas
W.D. Fuller <i>et al.</i> (1972)	Nucleobases, azúcares, calor	Nucleósidos
R. Lohrmann y L.E. Orgel (1976)	Nucleósidos, polifosfato, calor	Nucleótidos
A.I. Rushdi y B.R. Simoneit (2001)	Síntesis de Fischer-Tropsch en agua	Ácidos y alcoholes grasos

Atmósferas medianamente reductoras de N_2 (p 100 torr), CO_2 , H_2O y H_2 (p 0-400 torr) sometidas a descargas eléctricas o reacciones fotoquímicas y nucleares producen HCN, HCOH y NH_3 con un rendimiento del 2 % que aumenta en condiciones hidrotermales. A partir de estos precursores se han propuesto mecanismos para obtener las piezas fundamentales.

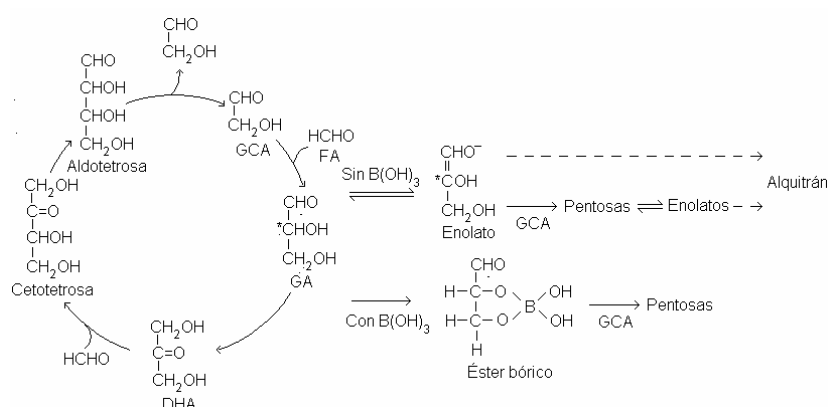
A) LÍPIDOS

T.M. McCollom *et al.* (1999) y A. I. Rushdi y B.R. Simoneit (2001, 2006) han simulado la formación de lípidos en condiciones hidrotermales a partir de la síntesis de Fischer-Tropsch (adición de CO_2 a grupos alquilo). A temperaturas superiores a $150^\circ C$, los ácidos fórmico (HCOOH) y oxálico (HOOC-COOH) en disolución se dismutan en CO_2 (y CO) y H_2 . Estos precursores en presencia de montmorillonita generan hidrocarburos (n-alcanos y n-alquenos), n-alcoholes y ácidos n-alcanoicos de C_6 a C_{40} y, mediante reacciones de esterificación, se producen mono- y diacilgliceroles y etilenglicol-alcanoatos.

B) AZÚCARES

La formación de azúcares a partir de formaldehído (FA) en medio alcalino (reacción de la formosa) es una de las primeras síntesis prebióticas estudiadas (A. Butlerow, 1861). R. Breslow (1959) observó que el glicolaldehído (GCA) es un intermediario y el catalizador y propuso el ciclo autocatalítico de la Fig. 6.6 en el que se forman cientos de compuestos, algunos claramente indeseables.

Figura 6.6. Reacción de la formosa y formación de pentosas.



El GCA actúa de catalizador a pH 11,5 (en hidróxido cálcico) pero no a pH 9,4 (hidróxido magnésico). G. Zubay (1998) ha comunicado que se obtienen pentosas con un rendimiento del 30% si se suplementa la mezcla de reacción a 55-75° C con Pb^{++} y cantidades catalíticas de los intermediarios.

Según el modelo del azúcar (A.L. Weber, 2001), FA y GCA a pH 5,5, 50° C y oscuridad generan azúcares: a) En presencia de amoníaco se forman compuestos nitrogenados (pirazinas, piridinas, imidazoles). b) Por deshidratación se forman α -cetoácidos (glioxilato, piruvato) que al reaccionar con amoníaco y tioles forman tioésteres, aminoácidos y péptidos (Ver Mundo del tioéster 6.3.2.VI).

La formación de pentosas-bifosfato a partir de glicolaldehído y glicerinaldehído fosfatos por hidróxidos bilaminares (DLH) y sulfito es una vía prometedora para la formación prebiótica de azúcares (R. Krishnamurthy *et al.*, 1999; S. Pistch *et al.*, 2000; J.W. Boclair *et al.*, 2001; G.O. Arrhenius, 2003).

A. Ricardo *et al.* (2004) han eliminado algunos de los inconvenientes de la reacción de la formosa llevándola a cabo en presencia de borato. Esta sustancia forma ésteres que evitan que $^{*}C$ sea un nucleófilo (suprimen la enolización).

C) MICROMOLÉCULAS NITROGENADAS

Son las sustancias biológicas por excelencia y entre sus precursores prebióticos juegan papeles destacados el ácido cianhídrico y sus derivados (Cuadro 6.3), tanto si se considera primordial el metabolismo o la replicación.

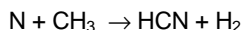
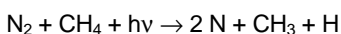
Cuadro 6.3. Ácido cianhídrico ($H-C\equiv N$) y formamida ($HOC-NH_2$).

Como se ha indicado en 3.3 estas sustancias carbonitrogenadas son las moléculas más abundantes del medio interestelar y, por consiguiente, se consideran de gran importancia prebiótica.

A) ÁCIDO CIANHÍDRICO (cianuro de hidrógeno, ácido prúsico, nitrilo fórmico)

a) Se encuentra en muchas zonas del espacio (nebulosas, satélites, cometas) y se forma en experimentos de descarga y de irradiación UV. En el medio interestelar se han identificado compuestos $X-CN$ que absorben a 4,62 μm , tanto en la fase gaseosa ($H-CN$, CH_3-CN y CH_3-CH_2-CN) como en los mantos helados de los granos de polvo de las nubes moleculares (nitrilos, isonitrilos y cianatos). Por tanto, se cree que el HCN y sus derivados son productos del material que rodea a las estrellas en formación, especialmente de las masivas. D. C. B. Whittet *et al.* (2001) creen que es importante determinar si estos compuestos abundan también en los hielos asociados a las protoestrellas de masa más pequeña, ya que son mejores análogos del Sistema Solar primitivo.

b) La velocidad de producción del HCN en atmósfera rica en CO_2 y N_2 es muy pequeña pero puede formarse fotoquímicamente en atmósferas conteniendo pequeñas cantidades de metano (K. J. Zahnle, 1986):



c) Sus propiedades más importantes son:

i) Puntos de fusión y ebullición a -13 y 25°C.

ii) El C tiene el número de oxidación del ácido fórmico (+2) y el N, el del amoníaco (-3).

iii) Presenta tautomería nitrilo-isonitrilo $H-C\equiv N \leftrightarrow C\equiv N-H$.

iv) Ácido débil con un pK (=9,32) parecido al de los fenoles. El cianuro $C\equiv N^-$ es reductor y muy básico. Los cianuros alcalinos y alcalinotérreos son solubles en agua y están fuertemente hidrolizados. Los demás son insolubles (excepto el mercurico) pero se disuelven en exceso de cianuro formando complejos extraordinariamente estables. Con hierro forma complejos neutros: ferricianuro $[Fe(CN)_6]^{3-}$ oxidante y ferrocianuro $[Fe(CN)_6]^{4-}$ reductor. El ferricianuro ferroso se llama azul de Turnbull y el ferrocianuro férrico, azul de Prusia.

d) El ácido cianhídrico experimenta una extensa serie de reacciones por sustitución del hidrógeno o por adición, ya sea como HX susceptible de añadirse a compuestos insaturados ya sea como $-C\equiv N$ capaz de admitir adiciones. Con los compuestos carbonílicos produce cianhidrinas.

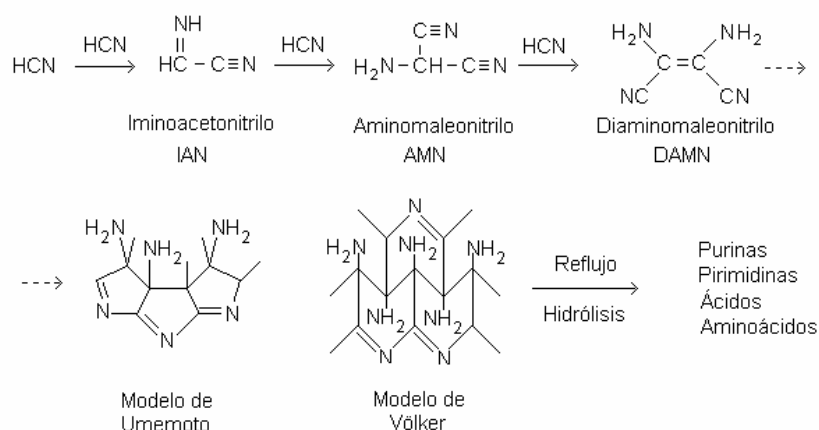
e) Derivados prebióticos importantes del ácido cianhídrico son:

i) $HO-C\equiv N$ (ácido ciánico) $\leftrightarrow C\equiv N-OH$ (ácido fulmínico) $\leftrightarrow O=C=NH$ (ácido isociánico)

ii) $HS-C\equiv N$ (ácido tiociánico o sulfociánico) $\leftrightarrow S=C=NH$ (ácido isotiociánico)

- iii) HCO-NH_2 (formamida), $\text{H}_3\text{C-C}\equiv\text{N}$ (acetonitrilo, cianuro de metilo), $\text{H}_2\text{N-C}\equiv\text{N}$ (cianamida), HN=C=NH (carbodiimida), $\text{N}\equiv\text{C-C}\equiv\text{N}$ (dicianógeno), $\text{HC}\equiv\text{C-C}\equiv\text{N}$ (cianoacetileno) y $\text{HOC-CH}_2\text{-C}\equiv\text{N}$ (cianoacetaldehído).
- f) En forma pura (gaseosa o líquida) se condensa fácilmente en oligómeros y polímeros. Tales condiciones no se consideran pertinentes desde el punto de vista prebiótico.
- g) En disoluciones acuosas hay una competencia entre hidrólisis y condensación, dándose un equilibrio entre ambas para concentraciones 0,01-0,1 M (pH 8-9). Por debajo predomina la hidrólisis (a formamida, siendo $t_{1/2}$ (ác. cianhídrico) = 5 años a 100°C) y por encima, la condensación (a oligómeros y polímeros).
- i) Las concentraciones de estado estacionario calculadas para el océano primitivo son muy bajas (10^{-12} M a 100°C) y es necesario invocar un mecanismo de concentración distinto a la evaporación (p.e., fusión eutéctica, $-23,4^\circ\text{C}$).
- ii) En disoluciones (acuosas u orgánicas) concentradas, el HCN polimeriza fácilmente en presencia de trazas de bases para dar oligómeros de gran importancia prebiótica y un sólido negro poco soluble llamado azulmina. Existe acuerdo en los primeros oligómeros formados pero los polímeros aún están en vías de caracterización (Fig. 6.7). C.U. Lowe *et al.* (1963) y J.P. Ferris *et al.* (1978) han sometido los polímeros a hidrólisis ácida y alcalina y R.D. Minard *et al.* (1998), a termoquimiolisis en presencia de hidróxido de tetrametilamonio para producir derivados metilados que pueden resolverse por cromatografía gaseosa. De las decenas de picos obtenidos, han identificado cianamida, formamida, glicina, succinimida, *sym*-triazinatrina, adenina y xantina.

Figura 6.7. Polimerizaciones del HCN.



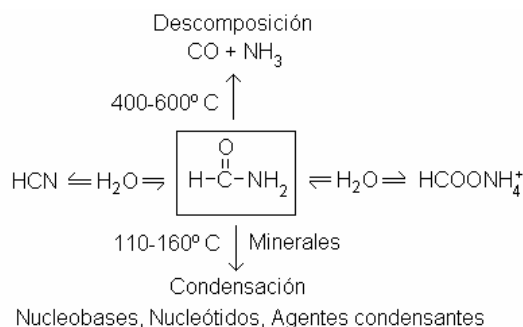
C.N. Matthews (2004) ha acuñado la expresión "Mundo del HCN" para referirse a la importancia de estos compuestos y a la idea controvertida de que, desde la perspectiva de la biogénesis, primero fueron los polímeros de HCN y, posteriormente, los oligómeros comúnmente aceptados como relevantes. E. Borquez *et al.* (2005) creen que los polímeros pueden considerarse como una posible fuente prebiótica de purinas.

K. Koch *et al.* (2007) y A. Eschenmoser (2007) conceden un papel remarcable al tetrámero DAMN ya que puede reaccionar con aldehídos (y otros reactivos electrofílicos) y formar enlaces C-C. Cabe, por tanto, "una conexión generacional" entre el HCN y los constituyentes del ciclo de Krebs reductivo (Ver 8.3.II.A).

B) FORMAMIDA

Es un líquido que hierve a 210°C y, por tanto, puede concentrarse por evaporación de las disoluciones. En las disoluciones diluidas predomina la hidrólisis (a formiato amónico, siendo $t_{1/2}$ (formamida) = 26 días a 100°C) y en las concentradas, la polimerización. Al calentarse se descompone en diversos tipos de sustancias dependiendo de la presencia o ausencia de catalizadores minerales (Fig. 6.8).

Figura 6.8. Reacciones fundamentales de la formamida.

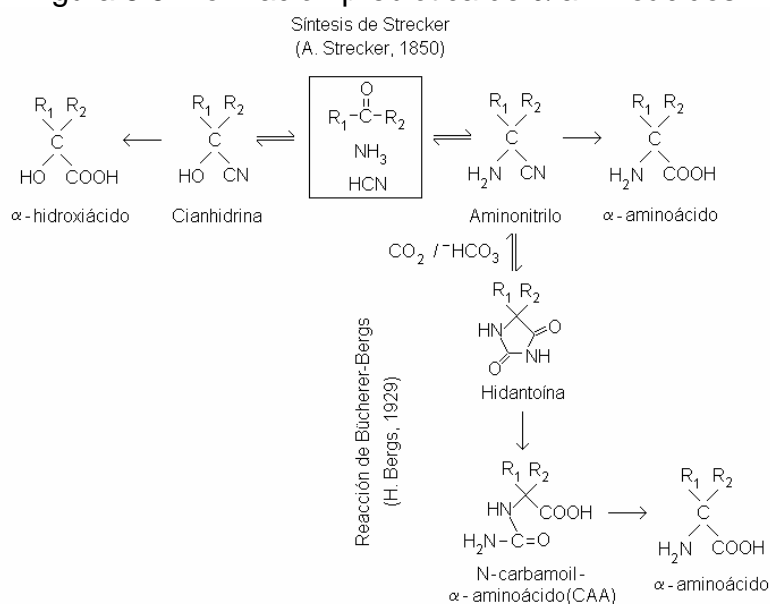


La formamida está recibiendo recientemente mucha atención como precursor prebiótico porque calentándola a 110-160° C en presencia de minerales experimenta condensaciones que producen nucleobases pirimídicas y púricas, agentes condensantes y aminoácidos y cuando a la mezcla de reacción se incorporan azúcares, fosfato y TiO₂ se obtienen acilnucleósidos y nucleótidos (G. Costanzo *et al*, 2007).

C-1) AMINOÁCIDOS

Son las moléculas orgánicas nitrogenadas prebióticas más abundantes ya que pueden formarse tanto en medios acuosos, en fases gaseosa y líquida y condiciones reductoras y no reductoras (atmósfera e hidrosfera), como en los medios anhidros de las nubes moleculares o del espacio interestelar (R. Pascal *et al.*, 2005). Se conocen dos mecanismos que implican compuestos carbonílicos (síntesis de Strecker; S. Miller, 1957, 1992) o CO₂/bicarbonato o reacción de Bücherer-Bergs (J. Taillades *et al.*, 1998). Se representan en la Fig. 6.9.

Figura 6.9. Formación prebiótica de α-aminoácidos.



Las cianhidrinas son compuestos estables que pueden considerarse depósitos de compuestos carbonílicos y cianuro hasta que el amoníaco desplace el equilibrio en la dirección del aminonitrilo y permita la formación de α-aminoácido.

R.J. Henne *et al.* (1992) han comunicado que la síntesis de Strecker en condiciones hidrotermales (150° C, 10 bar) produce aminoácidos con un rendimiento superior a un orden de magnitud a los formados en experimentos de descarga. K. Kobayashi *et al.* (1998) han irradiado con protones, partículas α y electrones una atmósfera no reductora (N₂, CO, H₂O) y obtenido unos precursores de altos tiempos de retención y masas moleculares de varios cientos que, por hidrólisis prolongada dan α-aminoácidos, β-alanina y ácidos.

Los mundos del hierro-azufre (G. Wächtershäuser, 1988) y del tioéster (C. de Duve, 1991) y el modelo del azúcar (A.L. Weber, 2001) conceden importancia prebiótica a los tioésteres de aminoácidos formados por reacciones del H₂S con α-aminonitrilos o intermediarios de la reacción de la formosa.

C-2) NUCLEÓTIDOS

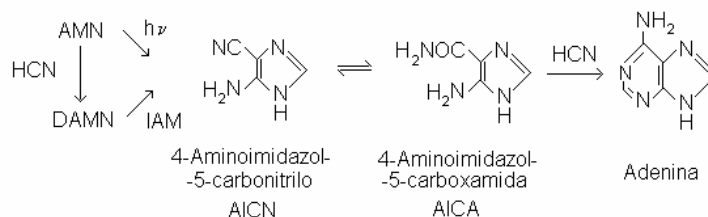
C-2.1) NUCLEOBASES

a) A partir de ácido cianhídrico

Las purinas se forman calentando a reflujo mezclas concentradas (>1 M) de HCN y NH₃. Los trabajos de J. Oró (1960), J. Oró y A.P. Kimbal (1961) y J.P.

Ferris y L.E. Orgel (1965, 1967) han permitido proponer el mecanismo de la Fig. 6.10 denominado ruta del anillo imidazólico.

Figura 6.10. Síntesis prebiótica de adenina por la ruta del anillo imidazólico.



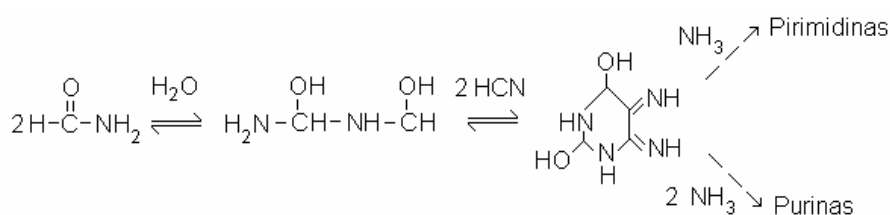
Aunque el HCN se puede concentrar a su temperatura eutéctica de -23°C (S.L. Miller y L.E. Orgel, 1974), algunos autores creen que desde el punto de vista prebiótico es más adecuado partir de disoluciones más diluidas. S. Miyakawa *et al.* (2002) han obtenido azulminas (Ver Cuadro 6.2.A) sometiendo disoluciones diluidas ($<0,1\text{ M}$) de HCN a condiciones alcalinas de alta y baja temperaturas.

Las bases pirimidínicas se forman con bajos rendimientos a partir de cianoacetileno ($\text{HC}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{N}$) o cianoacetaldehído ($\text{HOC}-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$). R. Sánchez *et al.* (1968, 1969) obtuvieron citosina y uracilo al tratar a 100°C cianoacetileno con cianato diluido o urea concentrada. Se prefiere la síntesis a partir de cianoacetaldehído a 100°C , bien con disoluciones concentradas de guanidina a 100°C (J.P. Ferris *et al.*, 1974) o bien de urea (M.P. Robertson y S.L. Miller, 1995).

b) A partir de formamida

Calentando formamida (H. Yamada y T. Okamoto, 1972) o formiato amónico (G. Zubay, 2001) a 160°C en presencia de cantidades catalíticas de minerales se obtiene una gran variedad de purinas y pirimidinas así como sus precursores y derivados (R. Saladino *et al.*, 2004, 2007). Este procedimiento se denomina ruta del anillo pirimidínico (Fig. 6.11) y actualmente se cree que tiene gran importancia porque también se forman en el mismo reactor acilnucleósidos púricos cuando la condensación tiene lugar en presencia de TiO_2 . El intermediario clave es el dímero de formamida que pierde agua y adiciona 2 HCN para dar hexahidro-5,6-diiminopirimidina-2,4-diol.

Figura 6.11. Formación de nucleobases por la ruta del anillo pirimidínico.



C-2.2) NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS

La síntesis de estas sustancias sigue siendo uno de los temas más polémicos de la química prebiótica. Se habla de quimiomimesis cuando una ruta enzimática actual remeda la síntesis prebiótica de un compuesto determinado. Un ejemplo notable lo constituye la formación del anillo imidazólico a partir de AICA. Los primeros trabajos sobre la formación de nucleósidos y nucleótidos se llevaron a cabo siguiendo la serie metabólica actual.

a) Cuando se calientan hasta sequedad disoluciones minerales de ribosa y purinas se obtienen α - y β -nucleósidos con un rendimiento del 2-10 %. Éste es

<0,1% cuando se usan pirimidinas (L.E. Orgel y R. Lohrmann, 1974). G. Spraggs y G.F. Joyce (2004) han comunicado que la cianamida reacciona selectivamente con ribosa y produce una sustancia que, con cianoacetileno, origina nucleósidos pirimidínicos.

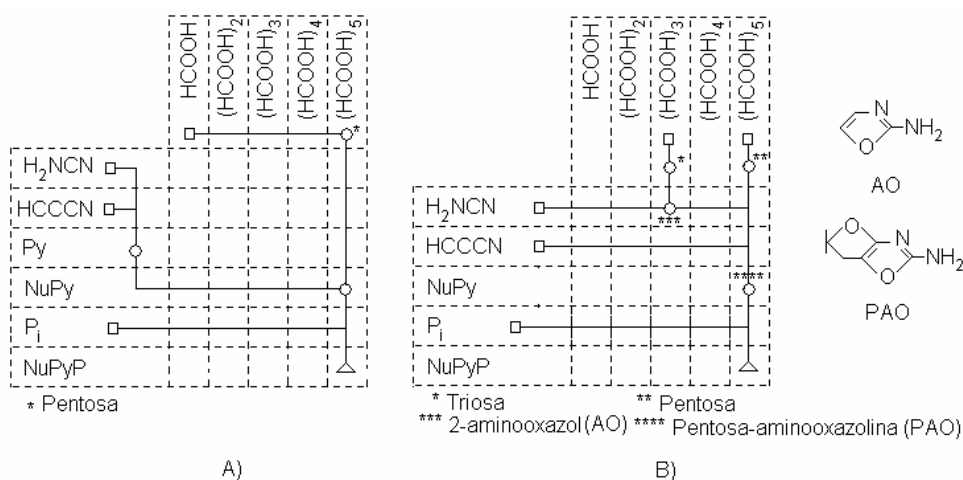
b) Cuando se calienta a 100° C durante 24 horas una mezcla de urea, cloruro amónico, hidroxiapatito y nucleósidos se obtiene una mezcla (con un rendimiento del 20-25 %) de nucleósidos 2'-, 3'-, 2',3'- y 5'-monofosfato y 2', 5'- y 3', 5'-difosfato (R. Lohrmann y L.E. Orgel, 1971).

c) En medio acuoso (4° C, pH 5,75) se pueden obtener NDP y NTP con rendimientos 19-7 % partiendo de NMP, fosfato cálcico y cianato como agente condensante (Y. Yamagata, 1999).

R. Reimann y G. Zubay (1999) han mejorado las condiciones y rendimientos pero se admite que queda mucho trabajo por hacer para cerrar el tema (L.E. Orgel, 2004; J.P. Ferris, 2005). Ahora se trabaja en rutas no miméticas.

R. Saladino *et al.* (2003) han descubierto que durante la condensación de formamida en presencia de TiO₂ se forman acilnucleósidos púricos. La N⁹-formilpurina puede añadir formaldeído secuencialmente por condensación aldólica y alargarse la cadena hasta llegar a ciclarse. Si en la mezcla se incluye fosfato, se producen nucleótidos monofosfato con predominio de la forma 2'-3'-cíclica.

Figura 6.12. Ruta tradicional (A) y una de las muchas alternativas posibles (B) de la síntesis prebiótica de nucleótidos.



El análisis constitucional y la química combinatoria revelan la existencia de muchas rutas prebióticas posibles para la construcción de nucleótidos (Fig. 6.12). C. Anastasi *et al.* (2007) han indicado que la mayoría de ellas no han sido exploradas hasta la fecha. M.W. Powner *et al.* (2009) han obtenido ribonucleótidos pirimidínicos por la ruta del 2-aminooxazol.

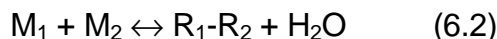
III. SISTEMAS MICROMOLECULARES

La replicación o multiplicación no es una competencia exclusiva de los genomas secuenciales aunque, ni decir tiene, sea más efectiva en éstos. No es imposible que las protocélulas dispusieran de un genoma composicional formado por conjuntos químicos no covalentes de micromoléculas que se multiplicara estadísticamente. D. Segré y D. Lancet (2000) creen que, en realidad, la autorre-

plicación nunca ha sido una propiedad de las moléculas individuales sino más bien de los conjuntos moleculares. Ver 6.3.1.

6.2. MACROMOLÉCULAS

La “sopa” del mundo prebiótico habría permanecido estéril sin ayuda energética y catalítica dado que las reacciones de policondensación en medio acuoso (H_2O 55 M) están desfavorecidas termodinámicamente y son lentas. La formación de un enlace peptídico, glucosídico o fosfodiéster ($\text{R}_1\text{-R}_2$) a partir de sus respectivos monómeros (M_1 y M_2):



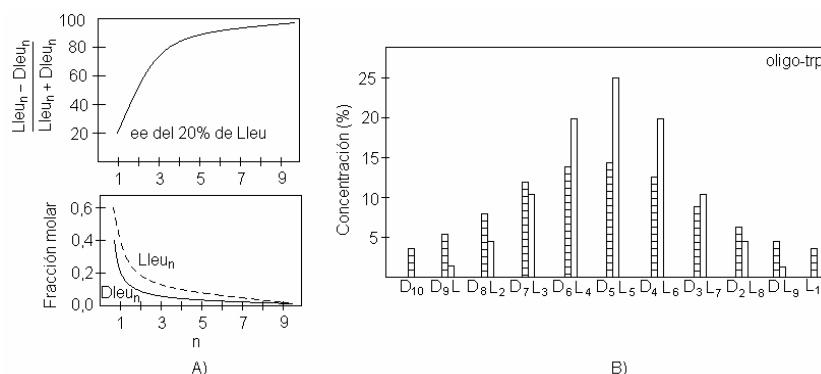
requiere una disminución de energía libre de Gibbs de 8,4 a 20 kJ mol^{-1} . Puesto que la $K_{\text{eq}} [=(\text{R}_1\text{-R}_2)(\text{H}_2\text{O})/(\text{M}_1)(\text{M}_2)]$ va de $e^{-3,4} = 0,033$ a $e^{-8,1} = 0,0003$ (Ver 5.2.V. A), para que se produzca $\text{R}_1\text{-R}_2$ hay que ir eliminándolo a medida que se forma o retirar el agua (100°C , adsorción a minerales o hidratación de compuestos energéticos). Se aprecia la magnitud del problema cuando se calcula que la concentración de equilibrio de un polímero de veinte enlaces de 12,5 kJ mol^{-1} (con monómeros a concentraciones M) es $e^{-5 \times 20} = e^{-100} = 3,7 \times 10^{-44}$ M. La sopa prebiótica ha sido criticada por esta razón (C.R. Woese, 1980). “Resulta claro que faltan algunas piezas en el *puzzle* de la polimerización” (S.L. Miller, 1992). La sopa tuvo que tener “tropezones” (adsorbentes que aliviaran la dilución) y/o estar caliente y a presión para rebajar la constante dieléctrica del agua y reducir la formación de puentes de hidrógeno. En condiciones hidrotermales, la condensación es termodinámicamente posible (A.I. Rushdi y B.R.T. Simoneit, 2006).

I. LIGADURAS

A) HOMOQUIRALIDAD

Como se ha visto en 6.1.I.A al analizar el porqué de la homoquiralidad, los polímeros juegan un papel central en el origen de ella. Un indicio a favor del carácter primitivo de esta propiedad es el argumento siguiente: un oligómero heteroquiral de $v=10$ admite $2^{10} \approx 1000$ diastereoisómeros mientras que otro homoquiral de igual v sólo admite uno (P.L. Luisi, 2006).

Figura 6.13. Amplificación del ee durante la polimerización. (cit. P.L. Luisi, 2006).



J.M. Bailey (1997,1998) ha mostrado por simulación que la D-ribosa adsorbida a una superficie interacciona selectivamente con L-aa. Según este

autor la homoquiralidad de los aa deriva del mundo del RNA. Es decir, la homoquiralidad de los monómeros sería una consecuencia de la amplificación del ee que tiene lugar durante la condensación en polímeros. En la condensación de una mezcla de monómeros con un exceso enantiomérico L_n/D_n se produce una amplificación de la homoquiralidad a medida que aumenta el grado de polimerización según la distribución binomial $(L_n/D_n)^n$. Sin embargo, la concentración de los oligómeros homoquirales es pequeña aunque significativa (Fig. 6.13).

B) ESTABILIDAD

La estabilidad de los HPL está relacionada con la longitud (v), crucial para el plegamiento y poder actuar como “herramienta” (actividad), y la hererogeneidad (λ), relacionada con la secuencia, crucial para actuar con la eficiencia y fidelidad de replicación de un buen soporte de información (plantilla).

a) La cantidad de información de un HPL depende de v que, a su vez, depende de la estabilidad. La velocidad de síntesis de un RNA de 100 bases debe ser 100 veces más rápida que la velocidad de hidrólisis de un enlace fosfodiéster (A. Lazcano y S.L. Miller, 1996). L.E. Orgel (1998b) ha deducido que la longitud media (v_m) de un HPL depende de la velocidad de extensión (proporcional a λ) y de la velocidad de hidrólisis k_h (proporcional a v):

$$v_m = (\lambda/k_h) \quad (6.3)$$

S. Mitsuzawa y T. Yukawa (2003) han diseñado un protocolo (“evolución química inversa”) para buscar polímeros térmicamente estables.

b) Las demás propiedades de la replicación (velocidad y fidelidad) dependen de la secuencia (aún por establecer).

Uno de los principales escollos del avance en biogénesis es la etiología de las secuencias (Ver más adelante).

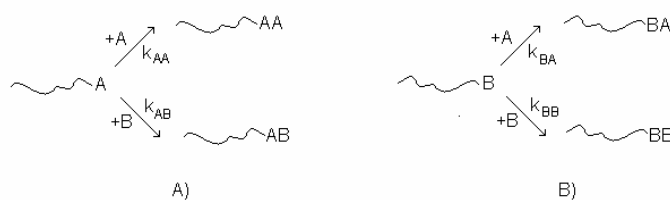
C) COPOLIMERIZACIÓN

Los HPL son copolímeros obtenidos a partir de mezclas de λ_i sustratos. Sea el copolímero más simple posible: el formado por dos comonómeros A y B. Con independencia de la mezcla inicial (A):(B) y del método de condensación, la tendencia de las cadenas a presentar una cierta composición y secuencia depende de los parámetros cinéticos r :

$$r_A = k_{AA}/k_{AB} \text{ y } r_B = k_{BB}/k_{BA} \quad (6.4 \text{ y } 6.4')$$

siendo k las constantes cinéticas que miden las probabilidades de que se incorporen A o B en las cadenas en crecimiento que acaban en A o B (Fig. 6.14 A y B).

Figura 6.14. Crecimiento de las cadenas en la copolimerización.



a) Si r_A y $r_B \gg 1$, se obtienen copolímeros en mosaico formados por bloques de homopolímeros ...AAAAAAAABBBBBBBBBBAAAAAAAAAAAAAAAAAAAA...

b) Si r_A y $r_B \ll 1$, se obtienen copolímeros alternantes ...ABABABABABABABA...

El producto de una copolimerización no necesariamente refleja la composición de la mezcla de comonómeros de partida sino que más bien se debe a la cinética de la copolimerización (increíblemente compleja para $\lambda_i = 20$), además de las condiciones ambientales (impuestas por ligaduras termodinámicas). La razón entre el número teórico de posibles secuencias y las encontradas en los sistemas biológicos es “muchísimos órdenes de magnitud superior a la existente entre el desierto del Sáhara y un grano de su arena” (P.L. Luisi, 2006).

El problema de obtener secuencias “útiles” puede plantearse fácilmente en sus aspectos fundamentales:

- Los aminoácidos se forman fácilmente en los experimentos de química prebiótica y se encuentran en los meteoritos. Eso no ocurre con los nucleótidos. Incluso se discute la formación prebiótica de las bases nitrogenadas (debate Orgel-Shapiro sobre la citosina).
- Tanto los aminoácidos como los nucleótidos presentan problemas con la polimerización. Esta cuestión no parece ser crítica porque los oligómeros cortos podrían bastar para comenzar los procesos biogénicos.
- Tanto los oligopéptidos como los oligonucleótidos se pueden replicar. En este sentido podrían tener ventaja los segundos.
- Tanto los oligopéptidos como los oligonucleótidos pueden catalizar. En este sentido podrían tener ventaja los primeros.
- Existen muchos elementos de indeterminación impuestos por la complejidad de la cinética de la copolimerización y la contingencia de las condiciones ambientales.

Tabla 6.5. Posibles policondensaciones prebióticas.

AUTOR	RESULTADOS
POLIPÉPTIDOS	
S.W.Fox <i>et al.</i> (1958)	Copolímeros térmicos ramificados de varios kDa. Buen rendimiento. Heterogeneidad limitada, actividades enzimáticas y potencial morfogénico (microsféricas)
S.A.Akabori (1959)	Síntesis en arcilla de poliGly (15 kDa) por reacción de HCHO, NH ₃ y HCN. Diversificación de R por reacciones con aldehídos e hidrocarburos insaturados
C.Ponnamperuma E.Peterson (1965)	Oligopéptidos con rendimiento del 1% al exponer disoluciones de aminoácidos y cianamida a la luz UV
M.Paecht-Horowitz A.Katchalsky (1967)	Polímeros de cincuenta restos por condensación de fosfoanhídridos de aminoácidos en presencia de montmorillonita
D.H.White y J.C. Erickson (1981)	PoliGly en medio arcilloso fluctuante (caliente-seco/frío-húmedo) e histidil-histidina como catalizador
R. Ghadiri <i>et al.</i> (1996)	Autocatálisis de un péptido de 32 restos por ligación de dos fragmentos de 15 y 17 restos.
T. Oba <i>et al.</i> (2005)	Péptidos de 600 Da con cromóforos y capacidades catalíticas obtenidos por SIPS
POLINUCLEÓTIDOS	
L.E.Orgel <i>et al.</i> (1968, 1973)	Dímeros con enlaces inusuales y pequeño rendimiento a partir de MNP, plantillas y cianamida. Oligómeros de hasta 6 restos obtenidos por autopolimerización.
J. Oró <i>et al.</i> (1974)	Tetrámeros 3'-5' con buen rendimiento por reacción de NTP y en presencia del derivado imidazólico AICA
L.E.Orgel <i>et al.</i> (1983, 1986)	Oligómeros 3'-5' empleando plantillas poli(C,U), Zn ⁺⁺ y monómeros activados del tipo 2-MelmpG y 2-MelmpA
G.von Kiedrowski (1986)	Ligación de dos tridesoxirribonucleótidos usando una plantilla hexanucleotídica y dicianamida
W.Huang y J.P.Ferris (2003)	Homo y copolímeros 3'-5' de A y U de hasta 35-40 restos a partir de los monómeros activados y arcillas
POLINUCLEANÁLOGOS	
M.Egholm <i>et al.</i> (1993)	Ácidos péptidonucleicos quirales y neutros que forman dúplex con RNA y DNA. Los monómeros tienden a ciclarse en condiciones prebióticas.
A. Eschenmoser (1997)	Ácidos piranonucleicos que forman dúplex estables y son menos propensos que los RNA a formar estructuras multicatenarias

II. RESULTADOS

Desde el comienzo de las investigaciones, las proteínas y los ácidos nucleicos se han considerado “rivales”. Oparin era partidario del “protoplasma” o coacervado, que en términos actuales significa mundo de las proteínas, y Haldane favorecía la primacía del gen (mundo de los ácidos nucleicos). Esta dicotomía está siendo superada en la actualidad aceptando una coevolución química. En la Tabla 6.5 se resumen las contribuciones más destacadas.

A) MUNDO DE LAS PROTEÍNAS

A-1) Formación prebiótica

Cuando se calienta a 130-160° C una mezcla de aminoácidos con exceso de miembros ácidos o básicos se forman “proteínoides” (S.W. Fox y K. Harada, 1960). La temperatura puede rebajarse mucho si se incluye ácido fosfórico. Los proteínoides térmicos son poliaminoácidos ramificados de decenas-centenas de restos y heterogeneidad limitada que tienen las siguientes propiedades (S.W. Fox y K. Dose, 1977):

- a) Catálisis de muchos tipos de reacciones, entre ellas la formación de enlaces peptídicos e internucleotídicos.
- b) Formación de microsferas con propiedades morfodinámicas.

Actualmente se considera que no están bien caracterizados.

B.M. Rode (1999) ha revisado la condensación de aminoácidos en un contexto prebiótico. La reacción (6.2) se puede invertir de tres formas:

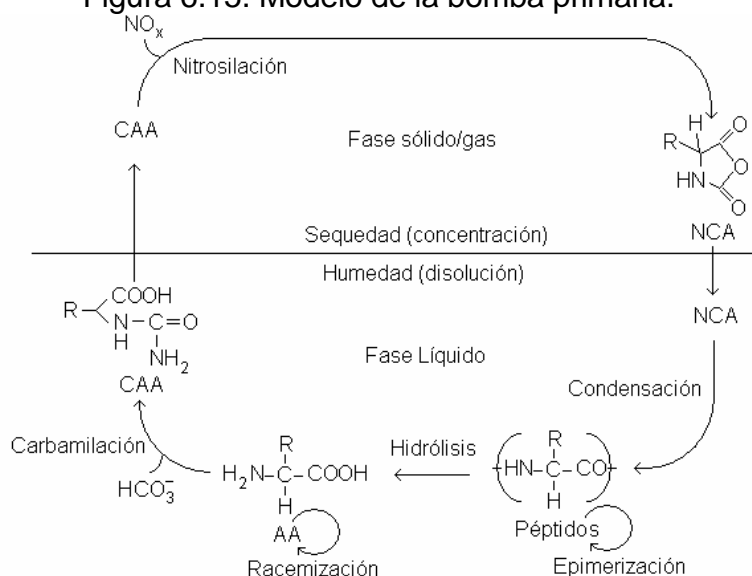
- a) Altas temperaturas. Se cree que este escenario no es significativo por las siguientes razones: los aminoácidos ácidos o básicos no se forman en exceso en los experimentos de simulación, la sopa prebiótica era muy diluida y los polímeros sólo tienen un pequeño porcentaje de enlaces peptídicos.
- b) Catálisis mineral. Las arcillas producen di o tripéptidos con bajo rendimiento a partir de aminoácidos. Sin embargo, protegen de la hidrólisis y promocionan el alargamiento de las cadenas (Ver más adelante).
- c) Agentes condensantes. Muchos de los reactivos propuestos probablemente no son significativos. En las disoluciones concentradas (>3 M) de NaCl, los iones Na^+ no están completamente solvatados y pueden actuar como reactivo condensante. Si se usan Cu^{++} (como catalizador) y ciclos evaporación/redisolución (como medio de concentración) se obtiene un procedimiento llamado formación de péptidos inducida por sal (SIPS). A pesar de las reacciones colaterales inherentes a SIPS (hidrólisis y formación de ciclodipéptidos o dicetopiperacinas DKP) se pueden obtener oligopéptidos de α -aminoácidos (con preferencia a β - y γ -aminoácidos) de hasta siete unidades después de varios días de reacción.

SIPS tiene propiedades que la convierten en un buen procedimiento prebiótico: a) Las bajas concentraciones de reactivos (<40 mM) retrasan la racemización, b) Hay una cierta preferencia por la formación de determinados dipéptidos, que puede invertirse para tiempos de reacción largos y c) Gly, Gly-Gly, His y DKP son catalizadores efectivos.

B.M. Rode *et al.* (1999) han encontrado una correlación significativa (nivel 0,01) entre las secuencias dipeptídicas obtenidas en experimentos de SIPS y las encontradas en los priones de Swiss Protein Data Bank. Si se combina SIPS y arcillas se obtiene un sistema prebiótico heterogéneo cuyo efecto principal consiste en reducir la hidrólisis. Así, partiendo de Gly₂, la razón de Gly₆/Gly₃ al cabo de 14 días es 0,17, pero si se incluye montmorillonita, aumenta a 0,21.

J. Taillades *et al.* (1999) y R. Pascal *et al.* (2005) creen que los α -N-carbamoil aminoácidos (CAA) obtenidos por carbamilación de α -aminonitrilos pueden ser importantes precursores prebióticos para la síntesis de oligopéptidos de 3-9 restos. La nitrosilación (mediante los NO_x formados en pequeñas cantidades por fotorreacciones del N_2 atmosférico) de CAA produce N-carboxianhídridos (NCA, anhídridos de Leuchs) que no forman DKP bloqueantes del proceso de policondensación. Según el modelo de la bomba primaria (A. Comeyras *et al.*, 2005), es muy posible que en las playas hadeanas sometidas a ciclos recurrentes de humedad/sequedad y condiciones reductoras/oxidantes y basicidad-neutralidad/acidez se podrían haber dado las reacciones de la Fig. 6.15.

Figura 6.15. Modelo de la bomba primaria.



T. Oba *et al.* (2005) han producido oligopéptidos de 500-600 Da con cromóforos sometiendo una mezcla de Gly, Ala, Asp y Val (GADV) a las condiciones de SIPS (con treinta ciclos de evaporación-redisolución) que presentan actividades enzimáticas. Los autores piensan que esta polimerización se puede considerar como una pseudorreplicación. Los péptidos homóquiales con secuencias alternantes hidrofóbicos/fílicos adoptan estructuras β estereoselectivas y termoestables que protegen de la racemización y tienen actividades catalíticas (A. Brack, 2007).

A-2) Secuencia/Estructura

Como se ha visto en 5.2.2.II, las $\approx 10^{13}$ secuencias proteínicas codificadas por los genomas de las especies actuales representan una fracción minúscula del espacio de secuencias (aún no parametrizado). C. de Duve (cit. P.L. Luisi *et al.*, 2006) ha estimado que la razón proteínas reales/proteínas posibles equivale, en órdenes de magnitud, a la de los tamaños átomo de hidrógeno/universo observable. Es evidente que muchas secuencias son chatarra y no pueden plegarse en las estructuras 3D que convierten a las proteínas en una "caja de nanorrobots" capaz de cubrir el espacio de tareas de la vida. Las proteínas jamás nacidas (NBP) no han llegado a la existencia porque:

- a) son inútiles (y no se han seleccionado) o
- b) no han tenido suerte (de momento).

Estas importantes cuestiones de biología sintética están comenzando a investigarse (Cuadro 6.4).

Cuadro 6.4. Etiología de las secuencias de proteína (P.L. Luisi, 2006, 2007).

A) PROTEÍNAS JAMÁS NACIDAS (NBP)

S. Chessari *et al.* (2006) han comenzado a abordar la cuestión del origen de las secuencias empleando el protocolo siguiente:

- Generación de una quimioteca de decapeptidos aleatorios por un procedimiento algorítmico y elección al azar de dos conjuntos $A_{i,10}$ y $B_{j,10}$ ($i, j = 1, 2, 3, 4$) de cuatro decapeptidos cada uno.
- Generación por condensación de $A_{i,10}$ y $B_{j,10}$ de la quimioteca $(A_i \cdot B_j)_{20}$ de los 16 icosapéptidos posibles y síntesis de los mismos por el procedimiento de fase sólida. Esta técnica, desarrollada por R.B. Merrifield (1963), permite sintetizar péptidos y proteínas de secuencia no aleatoria. Consiste en unir el grupo carboxilo del primer resto R_1 a una partícula de resina (para facilitar las operaciones) y añadir sucesivamente los restos R_2, R_3, \dots, R_n con los grupos amino bloqueados con ter-butiloxycarbonilo (que se elimina como isobutileno y CO_2 al tratar con ácido antes de añadir el resto siguiente).
- Selección de los péptidos completamente solubles en Tris 100 mM, pH 5,2-8,6 y NaCl 0,5-2,0 M.
- El subconjunto $(A_i \cdot B_j)_{20, \text{soluble}} = A_1B_2, A_2B_2, A_3B_2 \text{ y } A_2B_3$ se condensa con $C_{k,20}$ ($k=1, 2, 3, 4$) para formar la quimioteca $[(A_1B_2, A_2B_2, A_3B_2 \text{ y } A_2B_3)_{20} \cdot C_{k,20}]$ de 16 péptidos de 40 restos. Ninguno de ellos es soluble pero $A_1B_2C_1$ y $A_2B_2C_1$ son solubles en cloruro de guanidinio 6 M.
- Extensión de los N-terminales con la cola polar (DDEE = asp-asp-glu-glu). Sólo DDEE- $A_2B_2C_1$ es soluble en agua.
- Comprobación de que se trata de una "proteína jamás nacida" (NBP), es decir, una proteína obtenida *de novo* y, que por tanto, no muestra similitud con las secuencias existentes en las bases de datos.
- Su espectro UV-CD en condiciones nativa y desnaturalizada indica que tiene una alta proporción de estructura ordenada: 49 % de α -hélice, 12 % de hoja β y 39 % de estructura aperiódica.

El equivalente prebiótico de este protocolo implica sustituir a) y b) por una síntesis de oligopéptidos a partir de NCA por sucesivas elongaciones de los oligopéptidos seleccionados (condiciones ambientales contingentes de solubilidad, pH, T, etc.) mediante reacciones de condensación. La hipótesis clave es que los oligopéptidos formados presenten actividad preteolítica y que, en condiciones apropiadas, se invierta en actividad condensante.

B) ANÁLISIS MOLECULAR AZAR/NECESIDAD

C. Chiarabelli *et al.* (2006) abordan este problema usando técnicas de la biología molecular. Partiendo del modesto espacio de secuencias $20^{50} \approx 10^{65}$, han construido una genoteca de 2×10^9 clones conteniendo secuencias aleatorias de DNA modificadas por ingeniería genética para poderlas escrutar. Todas contienen intercalado el oligodesoxirribonucleótido de nueve unidades correspondiente al tripéptido Pro-Arg-Gly (el sitio de hidrólisis de la enzima proteolítica trombina).

Se chequearon al azar 180 clones y se expresaron los más adecuados (79 secuencias). Después de comprobar que se trataba de secuencias *de novo* (comparación con las existentes en las bases de datos) se sometieron a hidrólisis y se observó que el 20% era resistente (probablemente porque su plegamiento lo impedía). Para confirmar esta hipótesis, dos de las secuencias se caracterizaron por espectroscopia y di-croismo circular. Los resultados indicaron que tienen un plegamiento 3D estable (resisten los cambios de temperatura y pueden desnaturalizarse reversiblemente con urea).

Las conclusiones de los estudios de química sintética son:

- Si el plegamiento es un requisito para la funcionalidad, la probabilidad de que una secuencia de proteína sea útil es relativamente alta.
- En la selección de las secuencias hay también parte de suerte (contingencia) y, por tanto, la ruta de su evolución es irreproducible experimentalmente.

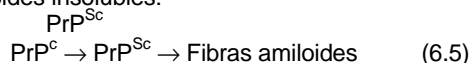
A-3) Replicación

Las proteínas están en desventaja en lo referente a la replicación de la información secuencial codificada digitalmente (herencia genética). Sin embargo, los avances en el conocimiento de los priones (Cuadro 6.5) han puesto de manifiesto que las proteínas pueden transmitir información estructural codificada analógicamente (herencia epigenética).

Cuadro 6.5. Priones.

Las encefalopatías son enfermedades neurodegenerativas innatas (genéticas) o infecciosas (adquiridas). Lo característico de la dolencia infecciosa es que el agente causante cumple los postulados de Koch pero no depende de material genético (DNA o RNA). S. B. Prusiner (1982) demostró que una de estas patologías, el tembleque de las ovejas (*scrapie*), se debe a una proteína llamada prión del *scrapie* PrP^{Sc} . Pos-

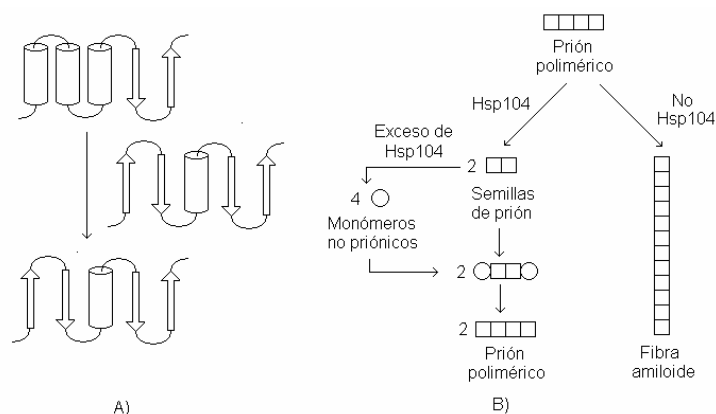
teriormente se observó que PrP^{Sc} se produce por un cambio conformacional autocatalizado de la proteína normal (o “silvestre”) PrP^{C} , de función desconocida, y que los efectos tóxicos son causados por la polimerización de PrP^{Sc} en fibras amiloides insolubles:



El cambio de conformación (prionización) consiste en que el plegamiento del dominio $3\alpha 2\beta$ soluble de la isoforma PrP^{C} se convierte en el dominio insoluble $2\beta 1\alpha 2\beta$ de la isoforma PrP^{Sc} , que tiene propiedades autocatalíticas (Fig. 6.16 A). Por tanto, el plegamiento de la isoforma priónica actúa a modo de plantilla para dirigir el repliegamiento de la isoforma silvestre. Poco después se descubrió que los Ascomicetos (*Saccharomyces*, *Podospora*) también tienen priones útiles para ciertas funciones y que pueden formarse y propagarse *in vivo* y agregarse *in vitro*.

Puesto que los fenotipos priónico y normal son heredables y tienen la misma secuencia de DNA, las transformaciones priónicas se pueden considerar mutaciones proteínicas (Y.O. Chernoff, 2001). Los mutágenos proteínicos incluyen tanto los agentes convencionales (los que modifican la secuencia del DNA) como los que afectan al plegamiento.

Figura 6.16. Cambio de conformación $3\alpha 2\beta \rightarrow 2\beta 1\alpha 2\beta$ (A) y ciclo del prión de levadura (B).



Los priones fúngicos contienen dominios (PrDs) localizados en los extremos amino y carboxilo y de estructura modular. Así, el dominio del prión Sup35 de la levadura (implicado en la terminación de la traducción) tiene una secuencia rica en QN (esto es, Asn y Gln) próxima al extremo amino terminal y una región de repeticiones oligopeptídicas (OR) que actúan como elementos de la agregación (AE) y de la propagación (PA) que propueven, respectivamente, la polimerización y la transmisión. Además, ésta requiere cofactores (como la chaperona Hsp104, una ATPasa que “esquila” las fibras amiloides) que generan “semillas” capaces de iniciar nuevas rondas de polimerización (Fig. 6.16).

La herencia fenotípica (de caracteres adquiridos), uno de los postulados lamarckianos, podría tener implicaciones biogenéticas (Y.O. Chernoff, 2004; O. Lupi *et al.*, 2006).

B) MUNDO DE LOS AN

La formación prebiótica de oligorribonucleótidos es una cuestión fundamental de la biogénesis en el contexto del mundo del RNA (Ver 6.3.2.II).

a) Formación prebiótica de oligos

Estas moléculas se forman por polimerización y ligación química y enzimática sin y con plantillas y cebos y en condiciones prebióticas y orgánicas (L. E. Orgel, 2004). En 5.4.II se han comentado los problemas que deben resolverse para la formación prebiótica de oligos. En el Cuadro 6.6 se resume el impresionante trabajo experimental realizado con los oligorribonucleótidos.

Cuadro 6.6. Síntesis prebiótica de oligorribonucleótidos.

A) POLIMERIZACIÓN EN ARCILLAS

Los experimentos realizados por G.F. Joyce, L.E. Orgel, J.P. Ferris *et al.* y otros autores han sido revisados por G. Ertem (2004), L.E. Orgel (2004) y J.P. Ferris (2005). La montmorillonita es un mineral de la arcilla formado por hojas tetraédricas externas de Si-O entre las que se intercala, compartiendo O, una

hoja octaédrica de Al-O. La sustitución de Si^{4+} por Fe^{3+} y de Al^{3+} por Mg^{2+} produce un exceso de cargas negativas que debe ser compensado por contracationes solvatadas, que, a su vez, produce una expansión de la hoja intermedia y le confiere propiedades catalíticas. Los iones alcalinos y alcalinotérreos promueven la formación de enlaces fosfodiéster y los de transición, la inhiben. Los experimentos se llevan a cabo con montmorillonita hemoiónica (Na) y disoluciones de electrolitos a pH=6,8-8,0 conteniendo nucleósidos activados [5'-fosfato, 5'-fosfoimidazólidos (Imp) o 5'-fosfo-2-metilimidazólidos (2-Melp)] y un agente condensante soluble (EDAC). Las conclusiones más importantes son:

- a) Los nucleósidos-5'fosfato producen distribuciones no aleatorias (selectivas) de dímeros:
 - i) Los nucleótidos púricos originan principalmente enlaces fosfodiéster 3'-5'.
 - ii) Los nucleótidos pirimidínicos originan sobre todo enlaces fosfodiéster 2'-5'.
 - iii) Mezclas de D- y L- nucleótidos producen dímeros D-D o L-L
- b) La elongación depende del tipo de activación y de la base del extremo 3'. Para derivados Imp se obtienen oligómeros de 4-14 restos y para 5'-fosfo-1-metiladenina (1-Meadp) se logran oligómeros de 35-40 restos. Las Pu alargan más rápidamente que las Py.
- c) Cebos de diez unidades de A pueden alargarse hasta 40-50 unidades con ImpA o hasta 25-30 unidades con ImpU con enlaces 2'-5' y 3'-5'.
- d) Los oligoC 2'-5' sirven como plantillas para formar oligoG unidos en 2'-5' (en presencia de ImpG y Mg^{++} , Pb^{++}) y 3'-5' (en presencia de ImpG y Mg^{++} , Zn^{++}). La oligomerización de 2-MelpG sólo requiere Mg^{++} y permite obtener heterooligómeros siempre que la plantilla contenga un 60% de C.

Estos experimentos han sido criticados porque la activación de los nucleótidos no puede considerarse prebiótica y suponen la existencia de cebos y plantillas. R. Saladino *et al.* (2007) creen que la solución de la polimerización podría estar en el uso de nucleótidos 2'-3'-cíclicos en medios de formamida.

B) POLIMERIZACIÓN ASISTIDA POR LÍPIDOS

S. Rajamani *et al.* (2008) han comunicado la formación de polímeros parecidos al RNA de 25-100 unidades de longitud a partir de monómeros sin activar y fosfolípidos en condiciones de ambientes hidrotermales (pH bajo y 90-100°C) fluctuantes (evaporación/redisolución) en los que tiene lugar encapsulación. Como se ha indicado en 5.4.I.C, la fase lamelar de cristal líquido producida durante la deshidratación concentra y ordena los sustratos y promueve la condensación. Aunque se desconoce el mecanismo de reacción, la superior movilidad difusional de los nucleótidos en la matriz lipídica (en relación a la existente en los retículos cristalinos de las arcillas) aumenta la velocidad.

C) EMPLEO DE ENZIMAS Y RIBOZIMAS

Ya se ha indicado (Cuadro 5.4 A) que la ligación química de oligonucleótidos es un posible mecanismo de autorreplicación. K.D. James y A.D. Ellington (1999) han estudiado las reacciones de ligación (tanto con CNBr como con ligasa de *E. coli*) usando como plantilla-cebo un hemidúplex de DNA con una brecha intermedia de doce restos y como sustrato oligómeros de 3, 6 y 12 restos obtenidos al azar. Estos autores han concluido que las reacciones de ligación son menos eficientes y más fieles cuanto más cortos son los sustratos y han propuesto la teoría de que la replicación por ligación es más primordial.

W.K. Johnston *et al.* (2001) han obtenido por selección *in vitro* una ribozima de 189 nucleótidos que, usando una plantilla con cebador, es capaz de alargarlo en 14 restos con un índice de error del 3% por resto. La selección de ribozimas con actividades polimerasa o ligasa es una línea de trabajo prometedora que podría resolver algunos de los problemas que plantea el mundo del RNA (Ver 6.3.2.I).

D) POLIMERIZACIÓN EN AMBIENTES EUTÉCTICOS

Un ambiente eutéctico adecuado (T, Γ , catalizadores, concentración de monómeros activados) permite la polimerización y la replicación asistida por plantillas de oligorribonucleótidos 3'-5' cuya longitud está en el límite inferior del requerido para adoptar estructuras terciarias específicas (P-A. Monnard y H. Ziock, 2008).

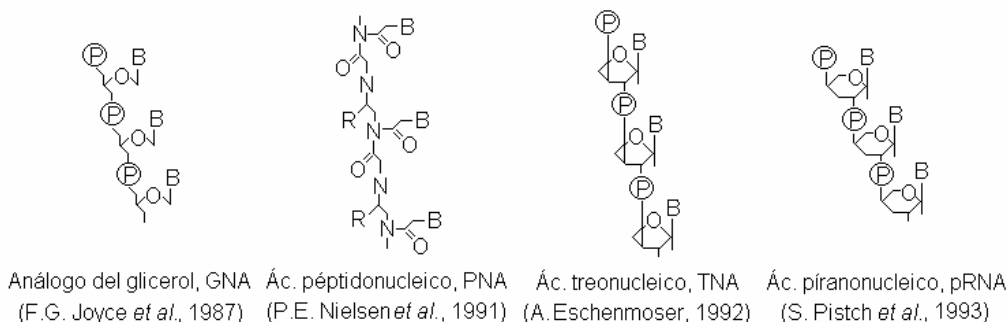
b) Formación prebiótica de análogos

Ante tantos problemas técnicos se han considerado otras posibilidades:

- i) Las capacidades (limitadas) de autoensamblaje y autorreplicación de los cristales de las arcillas politépicas podrían haber sido un andamiaje que facilitara la codificación de información (hipótesis del relevo genético mineral-orgánico de A.G. Cairns-Smith, 1985).
- ii) Es posible que apareciera un sistema replicante parecido al RNA o a las proteínas pero menos exigente que éstos desde el punto de vista estérico y cinético. En la Fig. 6.17 se representan las estructuras de algunos heteropolímeros análogos con significación prebiótica. Tanto los PNA como los TNA pueden formar

dúplex consigo mismos y con los RNA y DNA y servir de plantillas para la síntesis de RNA. Los estudios de etiología química podrán aclarar el tema (S.G. Srivatsan, 2004). C. Anastasi *et al.* (2007) se han preguntado “¿Es el RNA un producto prebiótico o una invención biótica?”. Estos autores han dado argumentos de química prebiótica en contra del GNA (pese a ser estructuralmente más sencillo) y de oligomerización en contra del TNA. Sugieren que los esfuerzos deben centrarse en explorar exhaustivamente el espacio químico del RNA. Si los resultados fueran negativos, habría que considerar la transición TNA→RNA.

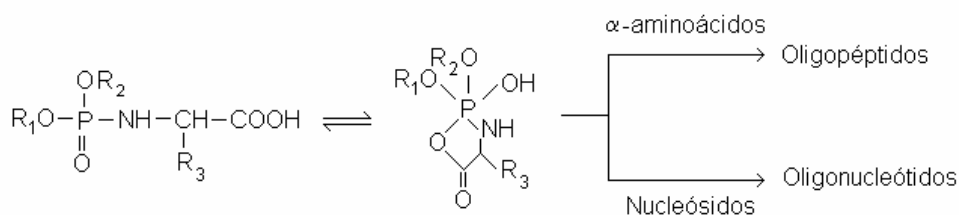
Figura 6.17. Algunas estructuras de heteropolímeros análogos.



c) Coevolución proteínas-ácidos nucleicos

Los fosforilaminoácidos, formados en condiciones prebióticas a partir de piro y polifosfato y α - y β -aminoácidos, originan intermediarios penta y hexacíclicos de fósforo pentacoordinado de distinta reactividad. En igualdad de condiciones, los primeros pueden formar péptidos y los segundos, no. Además, los α -fosforilaminoácidos pueden reaccionar con nucleósidos para rendir oligonucleótidos. Estos resultados han permitido a C.M. Cheng *et al.* (2004) proponer la teoría de la coevolución química de polipéptidos y polinucleótidos (Fig. 8.14).

Figura 6.18. Coevolución de polipéptidos y polinucleótidos.



6.3. MODELOS COMPLEJOS

La bibliografía sobre modelos químicos de biogénesis es amplísima y muy compleja. En ellos predominan un tipo de información (secuencial/composicional), de procesos (replicación/metabolismo), de técnicas (experimentación/simulación analítica o informática) y de enfoques. Los modelos de conjuntos no covalentes de moléculas constituyen genomas composicionales (más primitivos). Los modelos hipercíclicos y mundo del RNA consideran la evolución de genomas secuenciales (más avanzados). Desde un punto de vista didáctico hay dos o tres modelos puros pero existen muchos modelos mixtos (Tabla 6.6).

Tabla 6.6. Modelos químico-físicos más emblemáticos.

ENFOQUE ASCENDENTE	
SIN LIGADURAS	LIGADURAS BIOGEOQUÍMICAS
Información secuencial	
Hiperciclo encapsulado (M.Eigen, 1977, M.Eigen <i>et al.</i> , 1981)	Mundo del autocatalista desconocido. S. Lifson y H. Lifson (1999)
Hiperciclo espacial (M.C Boerlijst y P. Hogeweg, 1995)	Interdependencia AN/péptidos. C.W. Griffith (2009)
Información composicional	
Autoorganización de conjuntos catalíticos A.S.Kauffman (1993)	Quimiorganotrofia Mundo de las microsferas. F.Dyson (1982) Modelo del azúcar. A.L.Weber (2001) Mundo lipídico. D.Segré (2001) Quimiolitotrofia Mundo del hierro-azufre. G. Wächtershäuser (1988). Reactor hidrotermal alcalino. W. Martin, M.J. Russell (2003) Fototrofia Mundo del tioéster. C. de Duve (1991)
ENFOQUE DESCENDENTE	
SIN LIGADURAS	LIGADURAS BIOLÓGICAS
Modelo del autómatas reproductor (J.von Neumann 1948)	Información secuencial (RNA) Modelo de la corrección estocástica. E. Szathmáry y A.Demeter (1987) Modelo de la pizza prebiótica. T.Czárán y E.Szathmáry (2000) Modelo de coevolución. P.Szabó <i>et al.</i> (2002)
Modelo del quimiotón (T.Gánti, 2003)	
Modelo de la competencia entre previda y vida (M.A. Nowak y H.Ohtsuki, 2008)	Información composicional Modelo del metabolismo recapitula la biogénesis. H.J.Morowitz (1992)

6.3.1. INFORMACIÓN COMPOSICIONAL

I. MODELOS HETEROGÉNICOS

A) MODELO DE KAUFFMAN

El enfoque de S.A. Kauffman (1986, 1993) se basa en los principios de la química de polímeros (J. Flory, 1953) y en las técnicas de la teoría de grafos aleatorios (P. Erdos y A. Renyi, 1959). Parte de los siguientes postulados:

- Formación abiótica de polímeros capaces de fabricar y romper enlaces.
- Factibilidad desde el punto de vista termodinámico de que un dispositivo alimentador (reactor evolutivo) genere un flujo anabólico de polímeros.
- Confinamiento de los reactantes en un volumen suficientemente pequeño.
- Adquisición y mantenimiento del cierre catalítico.

Aunque en el Cuadro 6.7 se consideran enlaces peptídicos, el modelo general de conjunto autocatalítico no depende de la química de las moléculas.

Cuadro 6.7. Moléculas, reacciones y cierre del conjunto catalítico.

La energía libre de un enlace peptídico es de 6 kJ mol^{-1} y cuando reactantes y productos están en concentraciones M, la velocidad de escisión es un orden de magnitud mayor que la velocidad de formación [$K_{eq} = e^{(-\Delta G^0/RT)} \approx 0,1$]. Por tanto, la concentración de equilibrio de un homopéptido específico de v restos (P_v) se hace diez veces más pequeña cada vez que su longitud aumenta un resto:

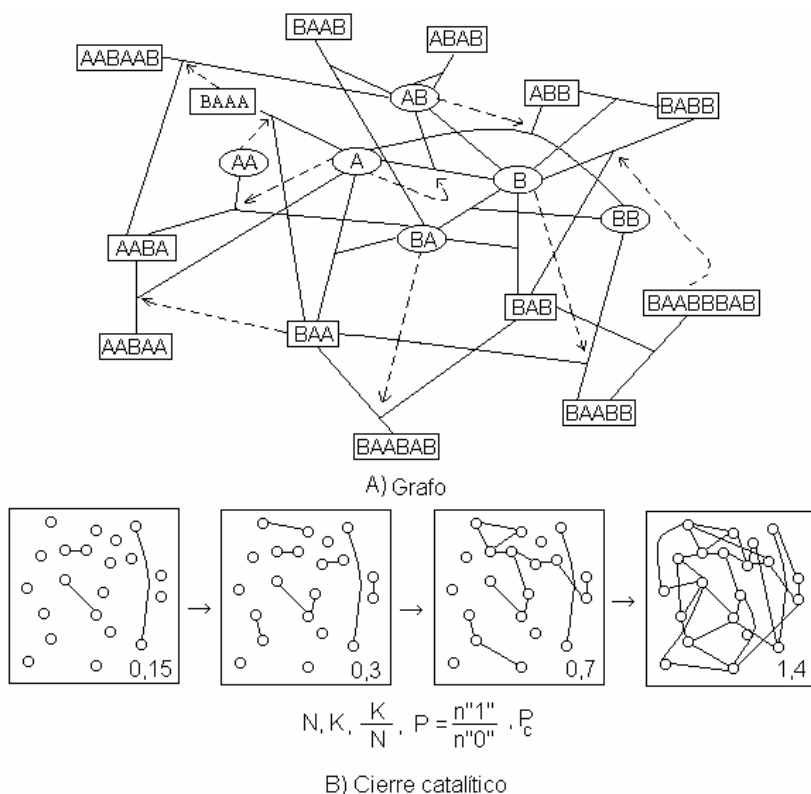
$$(P_v) = M^v K_d^{-(v-1)} \quad (6.6)$$

siendo M la molaridad del aminoácido y K_d la constante de disociación. La mayoría de las moléculas de ami-

noácidos estarán como monómeros o cortos oligómeros y la concentración de equilibrio de un polímero de elevada masa molecular es infinitesimal. Por el contrario, cuando se considera un sistema formado por A especies de monómeros, la distribución de equilibrio viene por:

$$\sum_A (P_v) = A^v M^v K_d^{-(v-1)} = (AM/K_d)^v K_d \quad (6.7)$$

Figura 6.19. A) Ejemplo visualizable del modelo de Kauffman. Los sistemas más reales contienen miles de polímeros. Las elipses indican los sustratos suministrados estacionariamente; las líneas continuas y discontinuas indican las reacciones y la acción de los catalizadores. B) Cierre catalítico.



Al aumentar A, el cociente (AM/K_d) se hace positivo y $(AM/K_d)^v$ aumenta al hacerlo v. Ello implica que para un número de especies suficientemente alto, la mayoría de los monómeros están formando polímeros de elevada masa molecular aun cuando la concentración de un polímero específico siga siendo muy baja. Un polímero lineal orientado de longitud L, menor que la máxima N, puede formarse de L-1 formas a partir de otros más pequeños y de 2×2^{K_d} formas a partir de polímeros mayores de longitud L+K_d (siendo N ≥ L+K_d). La razón reacciones/polímeros es:

$$\sum_{i=1, v} [(v-i)/2^i] \approx v-2 \quad (6.8)$$

Al aumentar v, el número de polímeros aumenta exponencialmente pero el de reacciones de interconversión (síntesis y escisión) lo hace más rápido. Por consiguiente, un conjunto suficientemente complejo de polímeros catalíticos es colectivamente autocatalítico. La probabilidad φ de que ninguno de los 2^{v+1} polímeros del conjunto catalice alguna de las v-1 reacciones de condensación a partir de las cuales se puede formar un polímero N* de la mayor longitud posible es:

$$\varphi = (1-P)^{(v-1)(2[v+1])} \approx e^{-P(v-1)(2v+1)} \quad (6.9)$$

siendo P la probabilidad a priori de que un polímero cualquiera participe en una reacción específica de catálisis o de unión. Su estimación se basa en consideraciones estadísticas del "espacio de tareas" y oscila entre 10^{-5} a 10^{-10} .

Las propiedades más importantes de los conjuntos autocatalíticos (Tabla 6.7) son la probabilidad de que tenga lugar una reacción (P), el "radio" del sistema (M) y el espacio de polímeros (2^{M+1}).

Tabla 6.7. Radio y espacio de polímeros en los que se pueden dar dos (A) o tres (B) tipos de reacciones con distintas probabilidades (para $\rho=10^{-3}$).

P	A		B	
	Síntesis y escisión		Síntesis y escisión y recombinación	
	M	2^{M+1}	M	2^{M+1}
10^{-4}	11,85	7.382	5,55	94
10^{-5}	14,83	58.251	7,01	258
10^{-6}	17,86	475.801	8,54	944
10^{-7}	20,94	$4,02 \times 10^6$	10,04	2.105
10^{-8}	24,05	$3,47 \times 10^7$	11,59	6.165
10^{-9}	27,19	$3,06 \times 10^8$	13,15	18.179

El cierre catalítico (el último paso de la síntesis de cada uno de los miembros de un conjunto de moléculas está catalizado al menos por otro miembro del mismo) es una transición de fase experimentada por el hipergrafo de polímeros y reacciones (Fig. 6.19 B). Dicha transición se caracteriza por la complejidad del sistema (heterogeneidad λ y longitud máxima L_c de los polímeros que puede mantener el conjunto alimentador) y la probabilidad de reacción P. Si L_c es el valor crítico de L_c y se consideran reacciones de síntesis y escisión, se tiene:

$$\lambda^{L_c^*} = (1/2P)^{1/2} \quad (6.10)$$

siendo el segundo miembro el tamaño del conjunto alimentador, que se hace más pequeño cuando se consideran reacciones de intercambio y el cociente reacciones/polímeros crece mucho más deprisa. La conclusión fundamental es que el cierre catalítico exigido por la autorreproducción es una propiedad colectiva emergente de los conjuntos de polímeros catalíticos de suficiente complejidad. Si el rango de P es correcto, el cierre catalítico se obtiene con conjuntos de menos de $3,5 \times 10^7$ o ¡incluso con 6.200! polímeros aleatorios, según se tengan en cuenta exclusivamente reacciones de síntesis y escisión o se incluyan reacciones de intercambio con aparición de nuevos enlaces.

D. Farmer *et al.* (1986) han simulado el comportamiento de un reactor evolutivo (con velocidades de entrada y salida, probabilidad de catálisis y número y concentración de monómeros definidas) usando un algoritmo que considera si las especies participantes forman nuevos polímeros a concentraciones por encima de un valor umbral. Si tal es el caso, estos nuevos polímeros se añaden al sistema para participar como sustratos o catalizadores en sendas reacciones. El grafo representativo del sistema se va expandiendo hasta alcanzar un atractor en el que no se forman más polímeros. Emerge un sistema autocatalítico mantenido.

B) MODELO DE DYSON

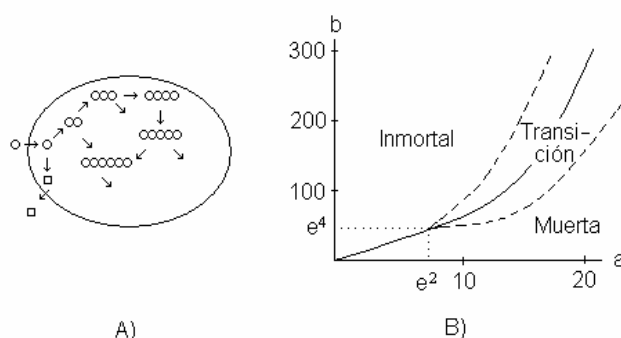
El modelo de las “bolsas de basura” de F.J. Dyson (1982, 1999) propone un doble comienzo de la vida (metabolismo y replicación). Parte de un espacio de poblaciones moleculares en el que un punto especifica la lista de moléculas que hay confinadas en una microesfera en un instante. La población molecular puede cambiar mediante tres tipos de reacciones (incorporación, transformación, expulsión) según una matriz de probabilidades M. La evolución discontinua y estocástica entre estados se describe por la ecuación $P(t+1) = M P(t)$, donde $P(t)$ y $P(t+1)$ son las distribuciones de probabilidad de la población en dos instantes. Las distribuciones que interesan son las que persisten durante un intervalo de tiempo suficientemente largo (cuasiestacionarias). Se puede

considerar que el metabolismo se origina cuando las reacciones de un estado inicial desordenado lo empujan contra el gradiente de probabilidad a acceder a otro estado final ordenado. Las transiciones que tienen lugar con una probabilidad razonable desde un estado desordenado hasta otro ordenado dependen de los valores de tres parámetros:

$$\Phi(N) = 1/(1 + ab^{-N}) \quad (6.11)$$

siendo a la diversidad química de los monómeros, b el grado de discriminación de los catalizadores y N el tamaño de la población molecular. En la Fig. 6.20 A se muestra las supuestas propiedades de la microesfera y en la Fig. 6.20 B el espacio de estados (a, b).

Fig. 6.20. Protocélula (A) y espacio de estados (B) del modelo de Dyson.



La región “inmortal” carece de estados desordenados, la región “muerta” carece de estados ordenados y la región de “transición” contiene una mezcla de equilibrio de estados desordenados y ordenados y se circunscribe a los valores $a = 8-11$, $b = 60-100$ y $N = 2.000-20.000$. El valor $a = 10$ indica que la diversidad inicial de monómeros está más cerca de los aminoácidos (20 en las proteínas actuales) que de los nucleótidos (4 en los AN actuales). Un catalizador orgánico sencillo tiene un $b = 50$ (en comparación con el de 5.000-10.000 de una polimerasa actual) y funciona con un índice de error de 0,25 (tres de cuatro monómeros están situados en la secuencia correcta), un nivel inaceptable para un sistema replicador. Una población con N de varios miles de monómeros unidos en unos cuantos cientos de polímeros ofrece una variedad de estructuras suficiente para permitir la existencia de ciclos catalíticos de interés. La replicación sería una adquisición posterior (Ver 9.1.II).

Todas las teorías que postulan un origen primordial de las protocélulas, trátense de coacervados de Oparin, microsferas de Fox o esférulas de C.E. Folsome (1979) han de explicar la formación de membranas funcionales, unas estructuras de gran complejidad (Ver más adelante).

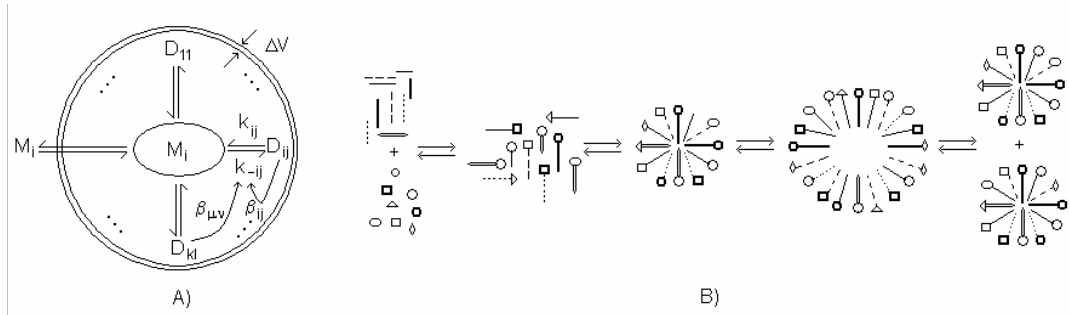
C) MODELOS GARD

D. Segré *et al.* (1998) han propuesto un modelo de conjunto autocatalítico que evita la densidad de las redes y los problemas asociados a las pequeñísimas concentraciones de las moléculas del modelo de Kauffman. Como se ha visto en 5.2.I.B, el estado composicional de un CNC queda definido por un vector \mathbf{n} de N_G dimensiones y n_i componentes ($\sum n_i = N$). N_G es el repertorio y N es el tamaño (equivalentes a λ y ν en las secuencias). El grado de semejanza entre dos conjuntos p y q es $H = (\mathbf{n}_p, \mathbf{n}_q)$.

Sea un conjunto de especies diméricas D_{ij} generadas a partir de una fuente alimentadora de M_i monómeros mediante reacciones bimoleculares con constantes de velocidad k_{ij} y k_{-ij} . La catálisis se define por una matriz $N_G \times N_G$ cuyos elementos $\beta_{\mu\nu} \equiv \beta_{\mu(i,j) \nu(kl)}$ son los factores catalíticos de la especie D_{kl} sobre la reacción $M_i + M_j \leftrightarrow D_{ij}$ ($N_G \geq \mu, \nu \geq 1$). La diagonal principal significa autocatálisis y los demás elementos, catálisis mutua. En estas condiciones se tiene:

$$dD_{ij}/dt = k_{ij} M_i M_j - k_{-ij} D_{ij} + k_{ij} M_i M_j \sum_{k,l=1,n} \beta_{\mu(i,j) \nu(kl)} D_{kl} - k_{-ij} D_{ij} \sum_{k,l=1,n} \beta_{\mu(i,j) \nu(kl)} D_{kl} \quad (6.12)$$

Figura 6.21. Modelo de Segré *et al.* Definición (A) y crecimiento-división (B).



Un subconjunto de los posibles dímeros está rodeado de una membrana vesicular impermeable para ellos pero permeable para los monómeros, cuya concentración se mantiene constante por estar en equilibrio con un gran depósito externo (Fig. 6.21 A). Todo el sistema se llama conjunto GARD (dominio de autocatálisis y replicación graduales). Se considera que la vesícula duplica su volumen a velocidad exponencial ($V = V_0 e^{\lambda t}$) y que el número de copias de todos los dímeros se multiplica por 2. Al escindirse en dos volúmenes separados se tendrá un proceso sencillo de replicación (Fig. 6.21 B). Si λ es el parámetro de expansión, se demuestra que la ecuación (6.12) se transforma en:

$$dD_{ij}/dt = [k_{ij} M_i M_j - k_{-ij} D_{ij}] [1 + \sum_{k,l=1,n} \beta_{\mu(i,j) \nu(kl)} D_{kl}] - \lambda D_{ij} \quad (6.13)$$

Las simulaciones permiten extraer las siguientes conclusiones:

- Para valores muy pequeños de λ , las concentraciones de estado estacionario de todas las especies son prácticamente idénticas. El único efecto de la catálisis mutua es producir distintos estados transitorios para los dímeros.
- Para valores intermedios de λ , cada especie alcanza una concentración distinta de estado estacionario dependiendo de su catálisis mutua.
- Cuando λ es grande, ninguna especie puede contrarrestar el efecto de la dilución y alcanzan concentraciones de estado estacionario pequeñas e iguales aunque muy distintas a la concentración de equilibrio.
- λ_c (el valor crítico de λ para el que las concentraciones de estado estacionario de los D_{ij} no sea inferior a $1/e$ de sus valores a $\lambda=0$) es una medida cuantitativa de la capacidad autorreplicadora de todo el conjunto catalítico.
- Las poblaciones heterogéneas de los conjuntos GARD en las que unas muestran catálisis mutuas más eficaces que otras pueden considerarse como sistemas sencillos de diversidad bioquímica.

Los autores han recalcado que el comportamiento cinético de estos conjuntos se parece al de los sistemas que consideran un sólo autocatalizador. Es-

te parecido formal podría indicar la existencia de principios generales aplicables a distintas fases de la evolución molecular. D. Segré *et al.* (2000, 2001) consideran que las protocélulas más simples compatibles con el principio de continuidad son las micelas bilaminares (liposomas) formadas por autoordenación de lípidos anfipáticos (Ver 5.3). La formación de estas estructuras está impulsada por el efecto hidrofóbico (aumento de entropía) y requiere colas de diez o más átomos de carbono y una relación apropiada entre la hidrofobicidad de éstas y la carga de las cabezas.

El modelo de Segré *et al.* aplicado a CNC de lípidos anfipáticos se denomina Mundo lipídico y comparte muchos puntos con el de V. Norris y D.J. Raine (1998), llamado de fisión/fusión. Los conjuntos de lípidos anfipáticos se forman fácilmente en los experimentos de simulación y presentan propiedades biogénicas infravaloradas hasta la fecha (P. Walde, 2006). Las membranas bilaminares de lípidos anfipáticos tienen las siguientes propiedades:

- a) Presentan dominios ordenados/desordenados según la temperatura (T_m) y la asociación con otras moléculas.
- b) Adsorción y permeabilidad selectivas. Capacidad de transducción.
- c) La concentración local y los fenómenos de superficie potencian la catálisis (lipozimas): hidrólisis, oligomerización, transferencia, fotocarboxilación, etc.
- d) Susceptibilidad de crecimiento, fusión, escisión y subcompartimentación con la posibilidad de experimentar mutaciones composicionales.

La evolución de los conjuntos anfipáticos se puede simular mediante programas GARD:

- a) Si $N \gg N_G$, cada molécula de partida estará representada muchísimas veces en los posibles CNC y todos ellos serán grandes y prácticamente idénticos. Al superar un tamaño crítico se escindirán en otros más pequeños y de la misma composición. En éste régimen se da buena fidelidad de replicación pero habrá poca diversidad.
- b) Si $N \ll N_G$, cada tipo de molécula de partida estará representada pocas veces en los CNC, que serán pequeños y diversos. La escisión originará réplicas muy malas pero de gran diversidad.

Lo ideal sería la formación de pequeños CNC en los que se restrinja el repertorio molecular por establecimiento de redes catalíticas sostenidas o cuasiestacionarias (QSS). Estos CNC que superan la barrera de Morowitz se llaman composomas. El modelo se describe por la ecuación $dn/dt = \mathbf{F}(\mathbf{n})$, siendo \mathbf{n} el vector de composición de dimensión N_G y \mathbf{F} una función de la cinética endógena. Si se supone que la incorporación de una molécula externa L_i a un conjunto preformado es promovida por las moléculas del conjunto, tanto más cuanto mayor sea su concentración, se puede escribir la ecuación:

$$F_i(\mathbf{n}) = (k_i p_i N - k_{-i} n_i) (1 + 1/N \sum_{j=1, N_G} \beta_{ij} n_j) \quad (6.14)$$

Los resultados más interesantes de las simulaciones se obtienen para condiciones de contorno alejadas del equilibrio. Para suministro y crecimiento ilimitados, las fracciones molares n_i/N alcanzan un estado estacionario asintótico \mathbf{n}^* . Si los conjuntos se perturban por procesos análogos a los de los agentes surfactantes o a la turbulencia, al adquirir un tamaño máximo se dividen en conjuntos hijos con herencia composicional. Ésta es más precisa cuando los conjuntos progenitores tienen más información y han crecido homeostáticamente. La herencia composicional o similitud paternofilial se puede estimar por el pará-

metro H. En estas condiciones el sistema pasa por una serie de QSS con numerosos ciclos de crecimiento/descomposición y escisión. Estos atractores locales del espacio composicional son redes catalíticas específicas o composomas y recuerdan a las cuasiespecies de los genomas secuenciales.

A. Hunding *et al.* (2006) han propuesto un modelo en el que las funciones replicativa y metabólica emergen a la par a través de redes de interacciones que describen como “ecología prebiótica”. Los conjuntos autoorganizados susceptibles de evolución (composomas) no descansan sobre la base de una composición química concreta sino más bien sobre principios físicos y ligaduras fisicoquímicas. Según este modelo, la unidad de vida primitiva no fue una “célula” sino un “ecosistema” (V. Norris *et al.*, 2007).

D) MODELO DE TESSERA

M. Tessera (2009) ha propuesto un modelo ecléctico basado en la dinámica no lineal del mundo lipídico y en las propiedades de los enclaves hidrotermales submarinos (Ver 6.3.1.II). Si sistemas capaces de autorreproducirse adquirieran *feed backs* positivos que les confirieran individualidad podrían evolucionar suponiendo que contaran con un flujo continuo de materia y energía (suministrado por las chimeneas submarinas) y un sumidero para los subproductos (su dilución en el océano abierto no perturbaría a los incipientes sistemas vivos).

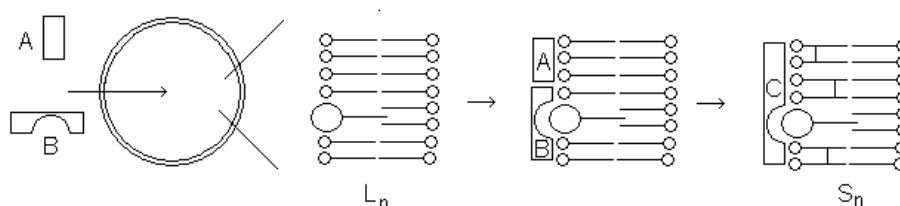
Las vesículas autoensambladas espontáneamente a partir de lípidos anfipáticos y sustancias hidrófobas no pueden evolucionar porque carecen de algunas propiedades estructurales/funcionales de la membrana que no dependen de los parámetros ambientales. Si tales propiedades se transmitieran, podría emerger una especie vesicular. El autor ha imaginado un escenario en el que las vesículas podrían haber adquirido tales propiedades y da cuenta de las dos caras de la biogénesis:

- i) El determinismo lo constituye el autoensamblaje de vesículas ya que, dependiendo de las condiciones locales, se pueden predecir las propiedades de las bicapas de moléculas surfactantes.
- ii) La contingencia está representada por la aparición impredecible de un *feed-back* positivo.

Los puntos más importantes del modelo de Tessera son los siguientes:

- a) El número de posibles combinaciones de las moléculas surfactantes de una vesícula es enorme. En ambientes termófilos estarían favorecidas las que pudieran estabilizarse (mediante puentes de hidrógeno).
- b) Agrupamientos locales específicos L_n de la monocapa interna pueden catalizar una reacción $A_i + B_i \rightarrow C_i$ en la que el producto facilite la formación de enlaces covalentes entre las moléculas surfactantes. Entonces aparecería un sitio estabilizado S_n por el que A_i y B_i podrían entrar al interior vesicular mientras que la C_i no podría salir dadas sus características (Fig. 6.22).

Figura 6.22. Formación de una agrupación local estable S_n específica a partir de otra más inespecífica L_n .



- c) Al disponer del sitio S_n , la vesícula habría adquirido la propiedad (*feed-back* positivo) de sintetizar C_i con una cierta independencia de los parámetros ambientales (siempre que en el medio hubiera A_i y B_i).
- d) Cuando aparecieran agrupamientos locales similares a L_n en otras partes de la membrana, C_i los estabilizaría como sitios S_n .
- e) Si los sitios S_n estuvieran distribuidos aleatoriamente en la membrana parental, después de la división también se hallarían en las vesículas hijas. Así habría emergido una especie vesicular capaz de sobrevivir mejor que las demás.

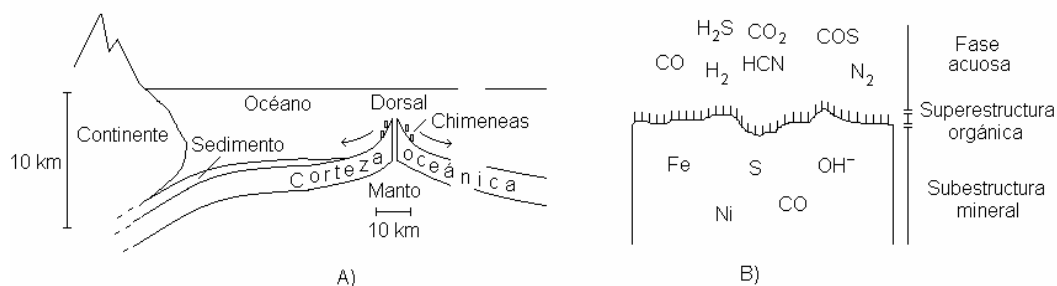
Las posibilidades de evolución creadas por la repetición de estos procesos son ilimitadas. La fusión de vesículas podría haber sido un medio eficaz de difundir las capacidades más idóneas (una primitiva herencia horizontal). El mecanismo asimétrico de la superficie interna de la membrana vesicular podría haber conducido a la enantioselectividad.

II. MODELOS AUTOGÉNICOS

A) MUNDO DEL HIERRO-AZUFRE

G. Wächtershäuser presentó en 1988 una teoría según la cual las fuentes hidrotermales submarinas ricas en Fe y H_2S (Fig. 6.23 A) serían un buen escenario para la síntesis prebiótica de micromoléculas y su ulterior evolución en tres fases. En la precelular predominaría el metabolismo de superficie, en la semicelular, el de superficie/membrana/citosol y en la celular, el de membrana/citosol. El modelo se basa en consideraciones termodinámicas y cinéticas de las reacciones químicas producidas en la superficie de cristales de piritita y otros minerales y en resultados experimentales (C. Huber y G. Wächtershäuser, 1997, 1998). Posteriormente, el modelo perfeccionado se ha denominado organismo pionero.

Figura 6.23. Chimeneas (humeros) de las dorsales submarinas (A). Organización mínima del organismo pionero (B).

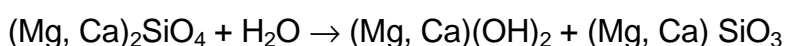


El organismo pionero (G. Wächtershäuser, 2006, 2007) es una entidad “abiótica y biótica a la vez” compuesta por una subestructura inorgánica formada por superficies de metales de transición con ligandos catalíticamente activos (sulfuro, carbonilo, cianuro) que promueven el crecimiento de una superestructura orgánica por la fijación de carbono accionada gracias al potencial redox de las exhalaciones volcánicas (Fig. 6.23 B). El organismo pionero se reproduce por efecto de un *feed-back* autocatalítico y constituye el *Anlage* para las dos tendencias evolutivas principales, a saber, la enzimización y la celularización.

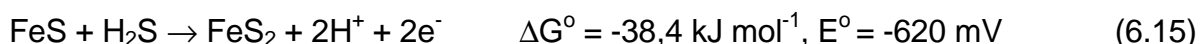
Los ligandos se adsorben a las superficies teniendo lugar una primitiva compartimentación que, al mantenerlos en estrecha proximidad (sólo son posibles trans-

laciones con dos grados de libertad), potencia reacciones de condensación y cuasi-intramoleculares (transferencias, rédox), con formación de multitud de metabolitos y polímeros. Las reacciones dispersivas aleatorias (deriva química) entre precursores, componentes y productos de desecho genera una capa monomolecular de naturaleza vectorial en la interfase mineral-agua y de extensión lateral indefinida. Cuando es de suficiente complejidad, el sistema se torna autocatalítico, adquiere condiciones de estado estacionario y constituye un “metabolista de superficie”. Los “organismos” de superficie con rutas autocatalíticas no dependen de la copia de plantillas ya que crecen, se reproducen y evolucionan sin maquinaria genética. Mediante un mecanismo de “injerto”, dos sistemas autocatalíticos formados independientemente pueden interactuar y formar un sistema más complejo.

a) La subestructura está formada inicialmente por precipitados amorfos hidratados originados por serpentinización de los ortosilicatos de las komatiitas:



El $(\text{Mg, Ca})(\text{OH})_2$ actúa de tampón contra la acidificación y el $(\text{Fe, Ni})(\text{OH})_2$ es el precipitado de partida para la formación oxidativa de pirita:



que proporciona el poder reductor al organismo pionero. Fuentes alternativas podrían ser una reacción afín a la de la CO deshidrogenasa ($\text{CO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$, $E^\circ = -540 \text{ mV}$) o la oxidación de los iones ferrosos [$3 \text{Fe}(\text{OH})_2 + 2 \text{OH}^- \rightarrow \text{Fe}_2\text{O}_3 + 3 \text{H}_2\text{O} + 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$, $E^\circ = -860 \text{ mV}$] ya que el par $\text{H}_2/2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$ no es lo suficientemente reductor ($E^\circ = -410 \text{ mV}$).

b) Precursores. La razón molar de equilibrio de CO/CO_2 aumenta con T y disminuye con p. El CO es una fuente de C y el HCN una fuente de C y N. Se ha demostrado la fijación de nitrógeno:

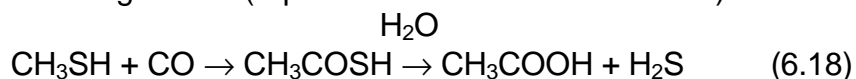


El cianuro de hidrógeno se puede formar por $\text{CO} + \text{NH}_3 \rightarrow \text{HCN} + \text{H}_2\text{O}$ y aunque su concentración es muy baja a 100°C , el equilibrio se desplaza por la formación de complejos muy estables, como el $\text{Ni}(\text{CN})_2$, que forman clatratos con sustancias orgánicas. El metanotiol se puede formar por la reacción:



o a partir de COS (formado por reacción del CO y H_2S).

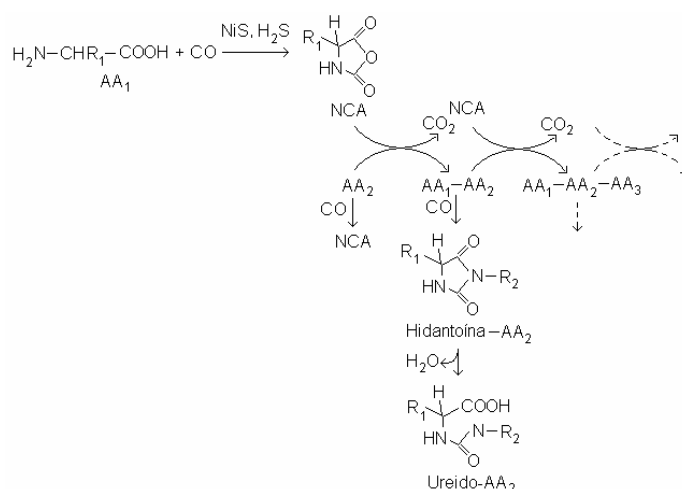
Originariamente se propuso que el esqueleto C_2 se formaría por un equivalente inorgánico del ciclo de Krebs reductivo pero al haberse detectado experimentalmente COS, CH_3SH y CH_3COOH al reaccionar H_2S y CO en presencia de NiS, se ha optado por las reacciones siguientes (equivalentes a la ruta del acetato):



c) Intermediarios. Al reaccionar KCN con CO (1 bar y $100^{\circ}\text{C} \pm 20$) en presencia de Ni^{++} y $(\text{Mg}, \text{Ca})(\text{OH})_2$ (y opcionalmente Fe^{++} , HS^- y CH_3S^-) se producen compuestos R-CHA-COOH , donde $\text{R}=\text{H}$, HOCH_2 , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 y $\text{A}=\text{OH}$, NH_2 , lo que indica la tendencia al alargamiento de las cadenas de α -hidroxiácidos y α -aminoácidos lipídicos. El empleo de K^{13}CN revela la coexistencia de sustancias completa y parcialmente marcadas y sin marcar, lo cual quiere decir que operan diversas rutas.

Cuando los α -aminoácidos reaccionan con CO y H_2S (o CH_3SH o COS nascente) se producen péptidos y sus derivados alantoínicos y ureidos según el ciclo peptídico representado en la Fig. 6.24, que transforma catalíticamente CO en CO_2 . Según los aminoácidos, se forma una quimioteca dinámica de péptidos y sus derivados ya que sus uniones a los centros metálicos son selectivas (autoselección).

Figura 6.24. Formación y degradación de péptidos en el organismo pionero.

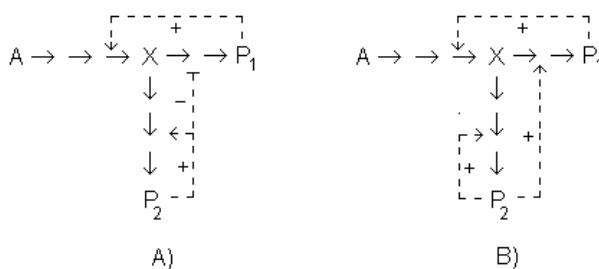


d) Enzimatización. La superestructura crece al aumentar el número de ligandos. Cuanto mayor sea su tiempo de retención, mayor será la probabilidad de quedar protegidos de la degradación y poder surgir un doble *feed-back* autocatalítico (Cuadro 6.8). Una vez iniciado, seguirá funcionando aunque cambien las condiciones en las que surgió (autonomía).

Cuadro 6.8. Evolución por doble *feed-back* y autonomía.

Sea una ruta específica que origina un producto P_1 que la retroalimenta autocatalíticamente (*feed-back* +) y que aparece una rama a partir del intermediario X originador del producto P_2 . La retirada de X supone un debilitamiento de la ruta inicial.

Figura 6.25. *Feed-backs* simple (A) y doble (B) de P_2 .



a) Si P_2 retroalimenta autocatalíticamente a la rama (Figura 6.25 A), dicho debilitamiento se amplificará. Este *feed-back* + para la rama es también un *feed-back* - para la ruta inicial y, como puede llegar a arruinarla, se dice que es un *feed-back* egoísta.

b) Si además P_2 retroalimenta autocatalíticamente a la ruta original, tendrá un efecto altruista que compensa al egoísta (Fig. 6.25 B). Los productos con doble *feed-back* se llaman vitalizadores del metabolismo.

La autonomía tiene un fundamento cinético-cibernético. Las reacciones químicas son muy dependientes de las condiciones de contorno. La atenuación de esta dependencia o su eliminación (autonomía) puede lograrse mediante *feed-backs* +. Una vez iniciada *de novo* una reacción autocatalítica (porque lo permitieron las condiciones de ese momento), continuará dándose en otras en las que no podría haberse iniciado. “Así es como la historia se cuele en la escena” (G. Wächtershäuser, 2006).

La autoexpansión de péptidos y derivados catalizada por los ligandos es simultáneamente crecimiento y reproducción. Todo ello lleva a pensar que la función más primordial del organismo pionero es la síntesis de péptidos y todo catalizador que la promueva será ventajoso. Los péptidos funcionales se ligan a los metales y esta unión determina la conformación general pero, al aumentar la longitud de la cadena, los centros metálicos se van convirtiendo progresivamente en determinantes locales del plegamiento. Al aparecer la cisteína, los enlaces sulfometálicos se convierten en los agentes principales del plegamiento requerido para la hipertermoestabilidad de las metaloproteínas.

e) Celularización. Entre los metabolitos formados se originan isoprenoides, que son propensos a no despegarse y, al irse acumulando, ejercen un efecto lipofilizante. Las primitivas sustancias exclusivamente hidrófilas empiezan a mezclarse con las lipófilas y, al actuar éstas de disolvente bidimensional, expulsan al agua de la superficie, con lo que se reducen la protonación e hidrólisis y se promueve la condensación. Al aumentar la concentración lipídica tiene lugar una separación de fases con segregación de dominios hidrófobos. Las primeras membranas adheridas a la superficie están formadas por monoésteres de glicerolfosfato interdigitados ya que sus cabezas tienen mayor sección que las colas. Posteriormente emergen diésteres y se forman bicapas.

La distribución bidimensional “aceite en agua” se invierte a otra de “agua en aceite” al ir aumentando la concentración lipídica y aparecen “estructuras semicelulares” que representan los primeros signos de individualización y sólo pueden prosperar en ambientes hipersalinos. Al ir apareciendo polipéptidos con restos lipófilos y básicos, las reacciones se liberan de su dependencia de la superficie y emerge un metabolismo membranar y citosólico. La celularización se logra por “despegamiento” del soporte mineral (ayudadas por ósmosis) y tiene dos importantes repercusiones bioquímicas, que no eran posibles en la fase precelular:

i) la conservación de la energía por fosforilación (a nivel de sustrato y de membrana).
ii) Aparición de un catabolismo (heterotrofia) por salvamento de las sustancias desorbidas.

f) Aparato genético. Inicialmente se propuso que la maquinaria genética evolucionó a partir de los ácidos “tribonucleicos” purínicos formados por fosfotriosa (derivada de triosas fosfato) pero posteriormente se ha optado por ácidos treonucleicos dado que la treosa podría haberse formado por una síntesis de tipo C_2+C_2 y que los oligo α -treofuranosilnucleótidos con enlaces fosfodiéster 3'-2' son más estables que los oligoiribofuranosilnucleótidos y pueden formar híbridos bicatenarios con el RNA y el DNA. Las purinas podrían haberse formado a partir del ciclo peptídico (el anillo de hidantoína es estructuralmente parecido al imidazólico de la purina).

La teoría del organismo pionero se adecúa a la teoría de las precélulas de O. Kandler (Ver 7.2.2.I), postula un genoma poliploide de DNA circular con replicación en círculo rodante y defiende la coevolución de traducción y replicación. En 7.2.2.III se comenta el origen y evolución de la membrana.

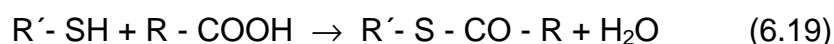
B) MUNDO DE LA FOTOSÍNTESIS

B1) MODELO DE HARTMAN

H. Hartman (1975, 1998) postuló que los sistemas vivos primitivos eran conjuntos replicadores formados por arcillas-hierro de fuentes termales cuyo metabolismo estaba impulsado por la luz UV y las fijaciones de CO₂ y N₂. Estas ideas están siendo desarrolladas en el contexto del Mundo del RNA (Ver 6.3.2.I). A.Y. Mulkidjanian y M.Y. Galperin (2007) creen que la luz UV jugó un papel fundamental tanto como fuerza impulsora como agente selectivo durante el origen de la vida.

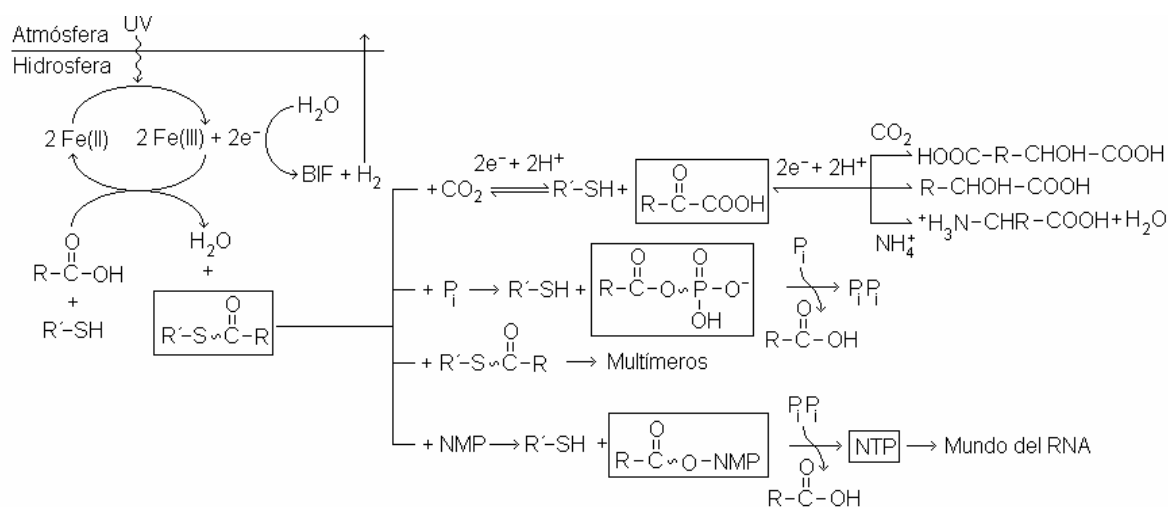
B2) MUNDO DEL TIOÉSTER

El postulado central del modelo de C. de Duve (1991) es la tioesterificación de los ácidos carboxílicos por tioles, sustancias formadas en condiciones abióticas:



La síntesis de un enlace tioéster es un proceso endergónico en condiciones fisiológicas. De Duve ha analizado la formación espontánea termal y oxidativa. La primera posibilidad tiene los mismos inconvenientes del modelo del mundo del hierro-azufre. Aunque en la Tierra arcaica habría muchos aceptores electrónicos apropiados para que tuviera lugar la síntesis oxidativa (NO₃⁻, SO₄⁼, S, N₂ y H⁺), el autor se decanta por los iones Fe(III) originados por fotooxidación UV (Fig. 6.26).

Figura 6.26. Formación oxidativa de tioésteres y posibilidades químico-evolutivas.



La síntesis oxidativa de tioésteres establece la autotrofia. El ciclo Fe(II)/Fe(III) + e⁻ accionado por la luz UV soportaría la vida floreciente pasada, igual que el ciclo H₂O/1/2 O₂ + 2 H⁺ + 2 e⁻ accionado por la luz visible soporta la vida actual, con la diferencia crucial de que el primero no requeriría membranas, cromóforos o fotocatalizadores. La rotura de enlaces tioéster establecería la heterotrofia. El mundo del RNA y la compartimentación vendrían más tarde.

C) MODELO DEL REACTOR HIDROTHERMAL ALCALINO

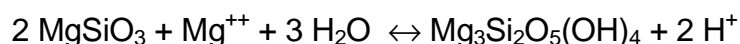
La hipótesis del reactor hidrotermal alcalino (W. Martin y M.J. Russell, 2003; M.J. Russell y W. Martin, 2004; E.V. Koonin y W. Martin, 2005; M.J. Russell, 2007) es un modelo quimioautótrofo rival del mundo del hierro-azufre/metabolista pionero basado en consideraciones geoquímicas del océano hadeano.

En las dorsales oceánicas existen dos tipos de humeros muy diferentes geológicamente en las que reinan condiciones químicas bastante distintas (Tabla 6.8).

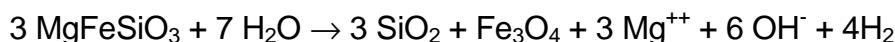
Tabla 6.8. Características de las fuentes hidrotermales submarinas (Basada en M.J. Russell y N.T. Arndt, 2005 y Nick Lane, 2009).

CARACTERÍSTICAS MÁS IMPORTANTES		HUMEROS NEGROS		HUMEROS BLANCOS	
		J. da Fuca	Rainbow	Eyjafjördur	Lost City
Geofísicas	T (°C)	220	365	70	40-75
	Estructura	Simple		Compleja	
	Distancia	Cercana a la dorsal (m)		Alejada a la dorsal (Km)	
	Duración (a)	>1000		11.000	>30.000
Bioquímicas	Interacciones	Agua de mar- magma		Agua de mar-rocas del manto	
	pH	3,2	2,8	10	9,8
	H ₂ S (mmol)	3,5	1,0	0,01	0,064
	CO ₂	<4,46		0,57	
	H ₂		13		0,43
	Mg	0	0	0,01	9-19
	Fe	18,74	24	0,00014	
	Productores 1 ^{os}	Bacterias oxidantes del H ₂ S		Arqueas metanogénicas	

a) Por encima de 200° C, los iones Mg⁺⁺ son fijados como hidróxidos insolubles y se forma una disolución ácida más oxidante:



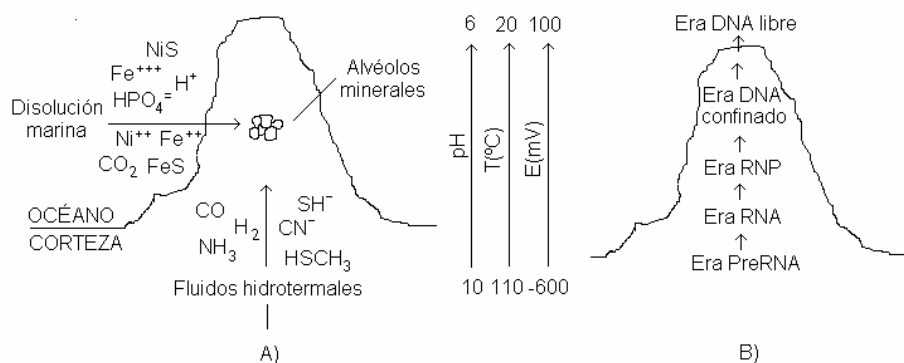
en la que se disuelven los metales de transición. Por debajo de 200° C, el Mg⁺⁺ es más soluble porque sólo es fijado como brucita [Mg(OH)₂]:



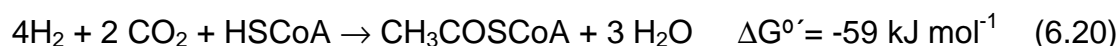
y se forma una disolución alcalina reductora.

b) Este escenario propone que los montículos hidrotermales submarinos de los humeros blancos constituyen un reactor de flujo en el que interaccionan una disolución oceánica rica en CO₂ con un fluido hidrotermal rico en H₂. El montículo está formado por alvéolos interconectados formados por precipitados de greigita (Fe₅NiS₈) que constituyen un sistema de compartimentación. En estas celdillas evolucionan redes autocatalíticas cuya complejidad aumenta desde abajo hacia arriba siguiendo los gradientes decrecientes de temperatura, pH y potencial rédox (Fig. 6.27 A).

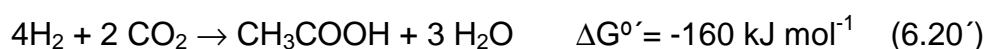
Figura 6.27. Modelo del reactor alcalino (A) y evolución (B).



c) En los alvéolos inferiores tienen lugar las reacciones inorgánicas equivalentes a la ruta del acetato. Los minerales ricos en S, Fe y Ni son similares a los centros (Fe, Ni)S de las enzimas actuales (CO deshidrogenasa y ACoA sintasa). La reacción general es exergónica tanto en eubacterias y arqueobacterias quimioautótrofas



como en los procariotas homoacetogénicos



El sistema CO_2/CH_4 de la zona superficial del suelo oceánico y de las regiones más profundas está controlado por los tampones rédox pirita-pirrotita-magnetita (PPM) y FMQ, respectivamente. A $T > 350\text{--}400^\circ\text{C}$ el manto se desgasifica principalmente como CO_2 y a $T < 250^\circ\text{C}$ lo hace como CH_4 . En condiciones hidrotermales de baja temperatura tiene lugar la síntesis de Fischer-Tropsch, la fijación de nitrógeno y la formación de tioles y tioésteres (Ver 6.3.1.II.A) y, por consiguiente, AcCoA, piruvato, aminoácidos y péptidos. Los heterociclos nitrogenados podrían haberse formado a partir de formamida.

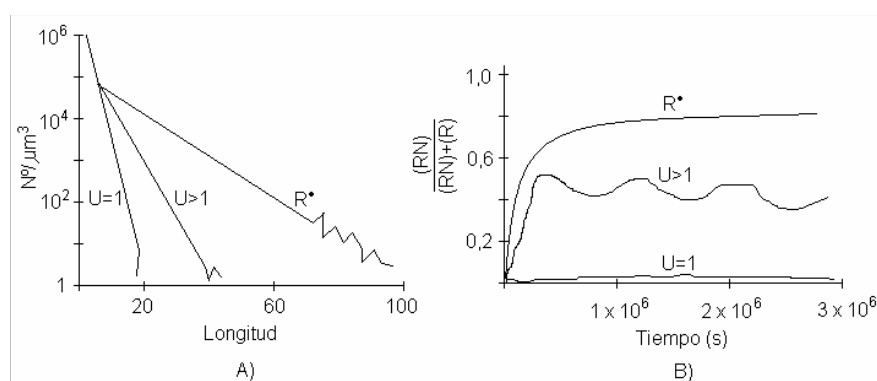
d) En los alvéolos superiores evolucionaron redes que eventualmente condujeron a un LUCA de RNA (Ver 7.1) con ciclo genético retrovítico y a protocélulas con traducción (RNP) y DNA. Primero estarían confinadas al montículo pero al producirse la celularización (síntesis de membrana) en los alvéolos más altos, los primeros organismos libres (quimioautótrofos) estarían listos para colonizar el océano (Fig. 6.27 B).

6.3.2. INFORMACIÓN SECUENCIAL

I. SELECCIÓN DE LOS POLÍMEROS

En el Cuadro 1.5 se ha indicado que existen indicios en favor de que los polinucleótidos fueron los replicadores más simples compatibles con las ligaduras de la Tierra primitiva. A.Y. Mulkidjanian *et al.* (2003) y A.Y. Mulkidjanian y M.Y. Galperin (2007) han sugerido que las nucleobases se reclutaron porque protegían de la fotólisis UV a los enlaces de los polímeros formados con ellas.

Figura 6.28. Efecto de la luz UV en la polimerización de azúcar-fosfato (A) e incorporación de las nucleobases a los polímeros (B).



En la Fig. 6.28 se representa los resultados obtenidos por estos autores al simular la polimerización de unidades azúcar-fosfato (R) en presencia y ausencia de bases nitrogenadas (N) en condiciones de iluminación UV según $R + N \leftrightarrow RN$:

- a) En ausencia de protección ($U=1$), el rendimiento de la polimerización es marginal y el grado de incorporación de las nucleobases a los polímeros es casi nulo.
- b) En presencia de protectores ($U>1$), aumenta la longitud de los polímeros y la incorporación de N a los mismos.
- c) Cuando se considera la posibilidad de que se fotoproduzcan radicales R^{\bullet} , se duplica la longitud de los polímeros, que, prácticamente, pueden considerarse polinucleótidos.

II. MUNDO DEL RNA

Aunque es imposible definir con rigor la hipótesis del mundo del RNA (G. F. Joyce y L. Orgel, 1993), se basa en tres postulados (W. Gilbert, 1986):

- a) El ambiente prebiótico disponía de los monómeros apropiados.
- b) Se dieron las condiciones para que pudieran formarse polirribonucleótidos.
- c) Algunos de ellos eran capaces de autorreplicarse.

Las demostraciones experimentales de que el RNA puede codificar información secuencial (virus de RNA), catalizar reacciones [autoescisión del precursor del rRNA de *Tetrahymena* (T.R.Cech *et al.*, 1981); subunidad catalítica de la RNasa P encargada de la maduración de los tRNA (S. Altman *et al.* 1982) y peptidiltransferasa (H. Noller, 1992)], amén de tener papeles estructurales y reguladores, han abierto las posibilidades del mundo del RNA. La autoescisión del RNA por hidrólisis o transesterificación consiste en el ataque nucleofílico de un hidroxilo (de una molécula de agua o del grupo azúcar de un ribonucleótido) a un enlace fosfodiéster específico. Los RNA enzimáticos son RNA isomerasas que escinden secuencias por sitios específicos y religan los fragmentos formando combinaciones nuevas, pero sin crear más enlaces.

El mundo del RNA supone, por tanto, que replicación y catálisis son ejercidas por RNA. X. Chen *et al.* (2007) consideran dos épocas. Una primitiva en la que surgieron las secuencias autorreplicantes mediante ciclos de reacciones prebióticas y otra tardía con ribozimas complejas y rutas semejantes a las actuales. El mundo del RNA es un modelo de gran elegancia conceptual que logra exorcizar el problema del huevo y la gallina "y sólo requiere un pool de nucleótidos activados" (L Orgel, 1998). Sin embargo, subsisten interrogantes cuya solución constituye uno de los objetivos prioritarios de la investigación biogenética actual (U.F. Müller, 2006; D. de Lucrezia *et al.*, 2007).

A) PROBLEMAS TEÓRICOS

En 5.6.II-1 se ha visto que la selección molecular impone un límite al tamaño (=información) de las cuasiespecies (paradoja de Eigen, umbral del error o *catch 22*) y que éstas no pueden coexistir en condiciones de estado estacionario. Por consiguiente, hay que "aliviar" esta catástrofe. D.C. Reanne (1986) ha discutido las estrategias que minimizan los errores debidos al "ruido" de transmisión, tanto interno (mecanismo de replicación) como ambientales (T, pH, etc). Los errores producidos por ruidos constantes (= intrínsecos) se pueden optimizar por redundancia (ploidía), fragmentación y reparación (corrección de pruebas y recombinación) de las secuencias. Los producidos por ruidos ambientales periódicos (diarios, estacionales) se pueden optimizar por recombinación.

a) Uso de plantillas (reproducción asexual). RNA de una cadena (ssRNA).

En principio, la replicación de una secuencia de RNA se puede llevar a cabo con ribozimas que tengan actividades oligonucleótido ligasa o nucleótido polimerasa: un complejo plantilla-cebador se alarga por adición secuencial de oligonucleótidos o por adición de nucleótido a nucleótido. A.V. Vlassov *et al.* (2005) creen que, en la primera época del mundo del RNA, minirribozimas ligasas actuando en medios congelados (eutéticos) podían haber producido cortos oligómeros más eficazmente que las polimerasas. En tales condiciones, el emparejamiento requerido entre los sustratos y el dominio catalítico es mínimo.

Las ligasas tienen una buena eficiencia de replicación (rapidez) pero para que su fidelidad sea también buena deben poseer una elevada capacidad de discriminar a los sustratos (1/16, 1/64, 1/256, etc. para los posibles dímeros, trímeros y tetrámeros). Por el contrario, las polimerasas sólo deben poseer poca capacidad de discriminación (1/4) y la fidelidad de replicación sólo está constreñida por la longitud de la secuencia. Su cinética es lenta cuando la polimerización implica un mecanismo distributivo (la unión del sustrato al dúplex plantilla-cebador es muy rígida y antes de que se añada otro nucleótido el complejo debe disociarse y volverse a unir) pero es más rápida cuando la polimerización se lleva a cabo por un mecanismo procesional (dicha unión es mucho más flexible porque un dominio de la polimerasa actúa de pinza deslizante y el complejo ya no tiene que disociarse).

La fidelidad del 97% de la ribozima polimerasa de W.K. Johnston *et al.* (Ver 6.2.II.B) permite replicar secuencias de 230 nucleótidos de longitud. Dado que la mayoría de los errores se deben a los emparejamientos G=U, si se reduce la concentración de GTP en la mezcla de reacción, se obtiene una fidelidad del 99% que permite replicar una secuencia de 760 nucleótidos, el cuádruple del tamaño de la ribozima. La baja eficiencia de polimerización (alargamiento de sólo 14 nucleótidos) se debe al mecanismo distributivo (la K_M del cebador por la plantilla es 3 mM) y a que, en las condiciones experimentales, la $t_{1/2}$ de la ribozima es de 12 horas.

La paradoja de Eigen está definida en términos de genotipo y más significativo desde el punto de vista biológico es el “umbral del error fenotípico” (C. Reydis *et al.*, 2001; A.M. Poole, 2006) ya que las mutaciones neutras son responsables de la degeneración espacio de secuencias → espacio de formas. N. Takeuchi *et al.* (2005) han deducido que la ecuación (5.41) debe escribirse como

$$v_c \leq -\ln \Theta_m / \ln(Q + \lambda + Q\lambda) \quad (6.21)$$

siendo λ la proporción de mutantes (con un error) selectivamente neutros. Esta expresión permite estimar en ~ 250 restos el tamaño de un RNA prebiótico, una longitud aceptable para actuar de replicasa.

A. Kun *et al.* (2005) han indicado, basándose en el análisis comparado de dos ribozimas mutagenizadas masivamente, que una fidelidad de copia de 0,999 por dígito y por replicación eleva el umbral del error fenotípico hasta ¡7.000 nucleótidos! Un ribocito con 100 genes de RNA del tamaño de los tRNA se parece al estimado con técnicas filogenéticas al de una célula mínima sin traducción (Ver 7.2.2.II).

b) Recombinación (reproducción sexual). RNA de dos cadenas (dsRNA).

Según N. Lehman (2003), la recombinación (o “reproducción” sexual) no fue una adquisición tardía sino que debe situarse en los mismos orígenes de la vida. Además de ser un proceso ubicuo, es energéticamente ventajoso (comparado con la polimerización dirigida por plantillas), amén de escapar de la paradoja de Eigen y

del trinquete mulleriano (el aumento de la carga mutacional). La transesterificación podría haber actuado como mecanismo de recombinación.

B) PROBLEMAS EXPERIMENTALES

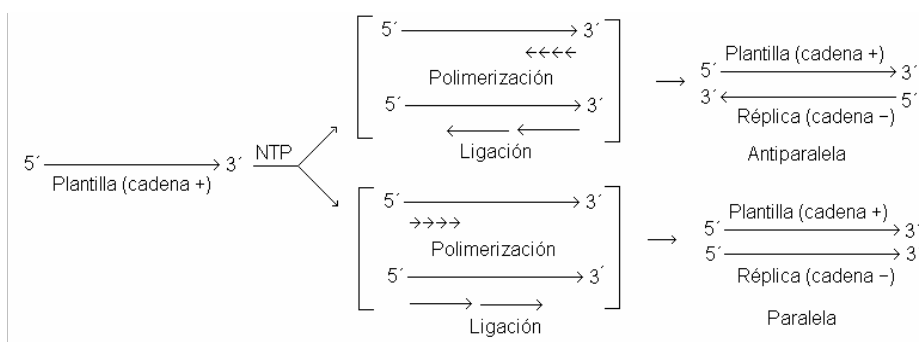
a) Origen de los monómeros. Se considera que es el principal “cuello de botella” (D. De Lucrezia *et al.*, 2007) del mundo del RNA.

b) Origen de las secuencias. En 6.2.II se ha planteado la cuestión de la etiología de las secuencias aminoacídicas de los péptidos catalíticos. En el contexto de los AN, el problema se agudiza dado que hay que disponer de secuencias susceptibles de replicarse (plantillas de RNA) y de secuencias capaces de replicar (replicasas de RNA) en concentraciones femtomolares (pequeñísimas cantidades que, con todo, suponen ¡billones de copias!). Este problema tampoco es insalvable porque para realizar una actividad no se requiere una homología del 100%. Es un hecho que en los intrones del grupo I (con longitudes de 400 a más de 1.000 nucleótidos) de las células actuales sólo tienen que conservarse 7 para que se autoescindan). La adsorción o la encapsulación proporcionarían el abigarramiento local adecuado.

c) Replicación. Los oligonucleótidos cortos pueden replicarse sin enzimas pero los largos forman dúplex que no se “descorren” (disocian) espontáneamente, con lo que quedan bloqueadas las futuras replications. R. Lathe (2004) ha propuesto una solución llamada TCR (*tidal chain reaction*). Las condiciones que requiere la PCR podrían haberse satisfecho gracias a las rápidas e intensas mareas debidas a la corta duración del día hadeano (Ver 3.4.2.II). La alternancia de inundación y desecación costeras produciría grandes fluctuaciones locales de salinidad y concentración de sustratos. A alta concentración de NaCl (desección) se promovería la asociación de las cadenas, ya que disminuye la repulsión de sus grupos fosfato, y a baja concentración (inundación) se favorecería la disociación. P. Varga *et al.* (2006) han aportado pruebas en favor de que la duración del día (LOD) hadeano (-3,9 Ga) no era de 2-6 horas, sino de 15-17, ya que la extrapolación lineal de los datos de la rotación terrestre obtenidos durante el último Ga no es razonable. No obstante, ello no quiere decir que las mareas no tuvieran un papel importante.

Las RNA pol actuales transcriben la cadena 5'-3' del DNA y forman mRNA que crece en la dirección 3'-5'. Una RNA replicasa que funcionara de la misma forma originaría dúplex de RNA antiparalelos (plantilla 5'-3' y réplica 3'-5') que bloquearían las futuras replications.

Figura 6.29. Posibles replications de polímeros del tipo de los ácidos nucleicos.



Existen dos posibles soluciones:

i) La replicasa podría alargar en la misma dirección de la plantilla (5'-3') y se formaría una réplica también 5'-3' (Fig. 6.29). Puesto que los dúplex paralelos son más inestables que los antiparalelos, este mecanismo podría aligerar el problema.

ii) W.R. Taylor (2006) ha propuesto la existencia de una replicasa dimérica. Una subunidad fabricaría una réplica - de la plantilla de RNA que, actuando ahora como plantilla intermedia, sería copiada por la otra subunidad y originaría una réplica + idéntica a la plantilla original.

d) Catástrofe de la elongación. En la polimerización no enzimática de oligonucleótidos dirigida por plantillas se da una competencia entre la replicación y el alargamiento de las mismas aunque se imponga la ligadura TCR. C. Fernando *et al.* (2007) han indicado que para evitar el efecto indeseable de la elongación se requieren secuencias capaces de canalizar la razón de flujos replicación/elongación en la dirección favorable a la primera. Por consiguiente, para que los “elongadores no secuestren a los replicadores”, la RNA replicasa mínima tendría que haber tenido actividad restrictasa.

e) Estabilidad. K. Kawamura (2004) y K. Kawamura y H. Nagayoshi (2007) han estudiado el comportamiento de las moléculas de RNA y DNA a altas temperaturas. El primer autor ha propuesto dos escalas para evaluar si las moléculas de RNA son compatibles con las condiciones de las fuentes hidrotermales. Sus resultados (Cuadro 6.9) parecen indicar que un mundo de RNA formado exclusivamente por oligorribonucleótidos no es probable que se desarrollara a temperaturas superiores a 100° C aunque sí es posible si hubiese estado asistido por catalizadores eficaces tales como moléculas parecidas a las proteínas primitivas.

Cuadro 6.9. Evaluación de la compatibilidad mundo RNA-condiciones hidrotermales.

a) Escala I. Comparación de las velocidades de degradación y formación de oligorribonucleótidos.

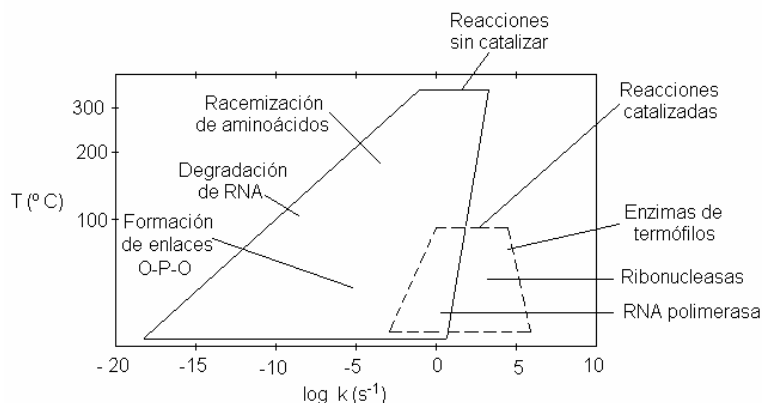
i) La vida media de di y oligorribonucleótidos oscila de 2 a 70 s a 200° C y de 0,01 a 0,9 s a 300 ° C. Por tanto, es difícil que pudieran acumularse en las condiciones de las fuentes hidrotermales.

ii) Se han ensayado dos tipos de reacciones modelo:

α) Síntesis dirigida por una plantilla poliC de oligoG a partir de ImpG y Z⁺⁺ a 40-80° C (reacción TD).

β) Ciclación de oligos ricos en C y G en presencia de imidazol y EDAC a 75° C (reacción Cyc).

Figura 6.30. Constantes de velocidad de reacciones enzimáticas/no enzimáticas y temperatura.



Las constantes de velocidad de formación (k_f) de enlaces fosfodiéster son mayores que las de la degradación. La baja eficacia de la reacción TD a altas temperaturas se debe más a la débil asociación (k_a) entre el oligómero en alargamiento y el monómero activado que a la velocidad de formación del enlace (k_p). El apilamiento hidrofóbico a 125° C es de 3 a 25 veces menor que a 25° C.

b) Escala II. Comparación de las velocidades de reacción en reacciones enzimáticas y no enzimáticas. En la Fig. 6.30 (resumida de K. Kawamura, 2004) se representan los valores de unas y otras.

Puesto que las arcillas y fosfolípidos catalizan la oligomerización de nucleótidos y protegen los polímeros de la luz UV y rayos X, el enclave geoquímico más probable estaría constituido por rocas porosas compuestas de feldespatos y zeolitas

en ambientes acuosos termales conteniendo los sustratos apropiados y replicasas (E. Galori *et al.*, 2006; E. Biondi *et al.*, 2007; S. Rajamani *et al.*, 2008).

II-1. MODELOS TEÓRICOS

Para que emerja un sistema secuencial complejo capaz de exhibir propiedades biogénicas hay que superar dos o más catástrofes. I. Scheuring *et al.* (2003) han revisado las soluciones propuestas, encuadrables en dos grupos de modelos:

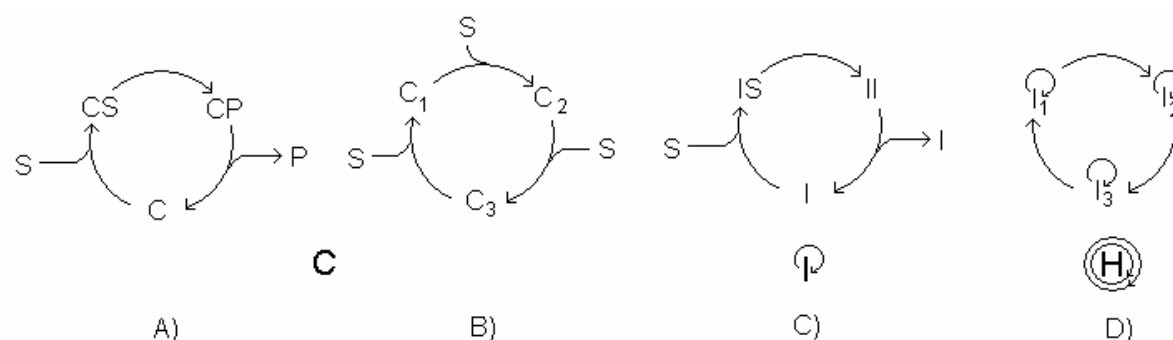
Ecológicos: Coexistencia de pequeños replicadores que cooperan.

Coevolutivos: Mejora paralela del tamaño y fidelidad de copia de los replicadores.

A) COOPERACIÓN EN LA REPLICACIÓN (HIPERCICLOS)

Una reacción catalítica es cíclica. El catalizador C interacciona con el sustrato S para formar uno o más complejos de los que deriva el producto P según una cinética lineal (Fig. 6.31 A). Se obtienen sistemas autocatalíticos de cinética no lineal cuando se enlazan cíclicamente varios catalizadores C1, C2,..., Cn (Fig. 6.31 B) o cuando catalizador y producto son la misma molécula I (Fig. 6.31 C). Un hiperciclo H es un sistema de autocatalizadores I_i conectados cíclicamente (Fig. 6.31 D).

Figura 6.31. Catálisis (A), autocatálisis (B,C) e hiperciclo catalítico (D).

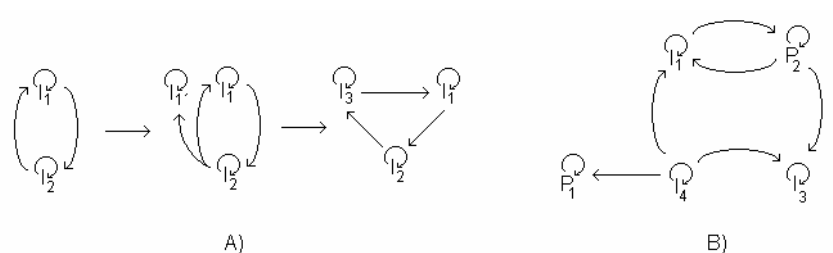


Al principio se consideró un hiperciclo catalítico con traducción formado por AN y proteínas, pero el mundo del RNA y el descubrimiento de las ribozimas permiten considerar hiperciclos formados exclusivamente por secuencias de RNA.

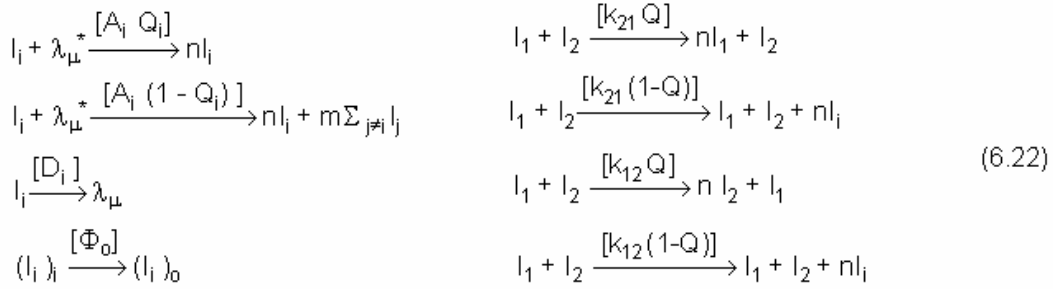
A1) HIPERCICLO ENCAPSULADO

Para describir formalmente un hiperciclo elemental compuesto por dos cuasiespecies I₁ e I₂ (Fig. 6.32 A) hay que añadir al sistema (5.13) otras cuatro ecuaciones que tengan en cuenta las autorreplicaciones fiel y defectuosa cruzadas, es decir, de I₁ catalizada por I₂ y de I₂ catalizada por I₁.

Fig.6.32. Hiperciclo elemental y crecimiento por incorporación (A). Parásitos (B).



Entonces se puede escribir el sistema (6.22)



La variación de las secuencias respecto al tiempo vendrá dada por:

$$dI_i/dt = (A_i Q - D_i + k_{21} I_2 - \Phi_0) I_i + \sum_{j \neq i} \phi_{ji} I_j \quad \text{y} \quad dI_2/dt = (A_2 Q - D_2 + k_{12} I_1 - \Phi_0) I_2 + \sum_{j \neq 1} \phi_{ji} I_j$$

y suponiendo que no hay errores, el sistema anterior podrá reescribirse como

$$dI_1/dt = (E_1 + k_{21} I_2 - \Phi_0) I_1 \quad \text{y} \quad dI_2/dt = (E_2 + k_{12} I_1 - \Phi_0) I_2 \quad (6.23)$$

Sometiendo a la ligadura CP se encuentra $\Phi_0 = [E_1 I_1 + E_2 I_2 + (k_{12} + k_{21}) I_1 I_2] / n$. Sustituyendo y anulando, se obtienen dos estados estacionarios inestables a) y uno asintóticamente estable b):

a) $I_1^0 = n, I_2^0 = 0$ y $I_1^0 = 0, I_2^0 = n$

b) $I_1^0 = (E_1 - E_2 + n k_{21}) / (k_{21} + k_{12}), I_2^0 = (E_2 - E_1 + n k_{12}) / (k_{21} + k_{12})$.

Un hiperciclo elemental puede crecer ya sea disminuyendo el umbral de error de las unidades replicativas (alargamiento de la secuencia) o incorporando nuevas unidades provenientes de la cola de error de alguna de las cuasiespecies preexistentes (Fig. 6.32 A). Los hiperciclos de 3 o más elementos también tienen estados asintóticamente estables con cuasiespecies en coexistencia pero, a partir de 4 elementos, algunos valores de las constantes k_{ij} llevan a ciclos límite y caos. Las ecuaciones Γ_i indican crecimientos exponencial (tamaño infinito a tiempo infinito) e hiperbólico (tamaño infinito a tiempo finito t_c). Este último tiene consecuencias importantes para las propiedades selectivas de los hiperciclos cuando se imponen ligaduras que impliquen competitividad entre ellos. El estado final de una competencia hipercíclica, a diferencia de lo que ocurre con las cuasiespecies, es función de las condiciones iniciales. El valor selectivo de un hiperciclo depende del tamaño de su cuenca de atracción. Si las condiciones iniciales caen fuera de ella, el sistema evolucionará hacia el correspondiente hiperciclo, aunque tenga menor valor selectivo. Esta toma de decisión es una importante ligadura.

J. Maynard Smith (1979) y U. Niesert *et al.* (1981) han discutido algunos problemas de estabilidad de los hiperciclos pero S.A. Kauffman (1993) cree que si se considera una mezcla de acoplamientos positivos y negativos, posiblemente el sistema se volvería homeostáticamente estable. Para este autor, la principal dificultad del modelo radica en la inverosimilitud de los requisitos mínimos, especialmente la naturaleza prebiótica de las secuencias de RNA.

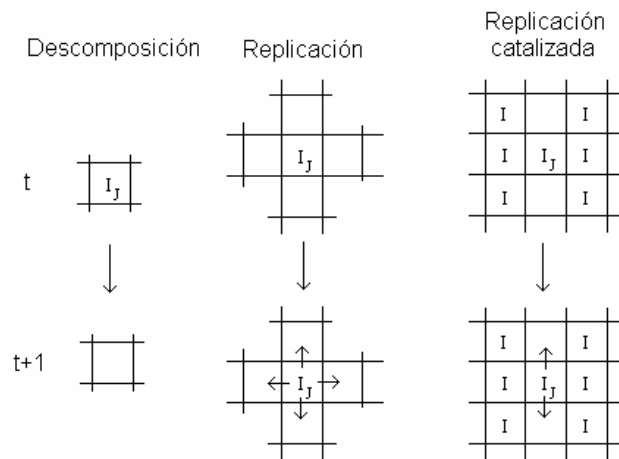
Además de los problemas de estabilidad de los hiperciclos de muchos miembros, está la vulnerabilidad que tienen de ser invadidos por parásitos (Fig. 6.32 B)

egoístas (reciben ayuda del miembro anterior pero no se la prestan al miembro siguiente) y cortocircuitadores (prestan ayuda a otros miembros distintos al siguiente). Esta crisis se puede superar encapsulando el hiperciclo en una individualidad (microsfera) que le permita competir con otros (M. Eigen *et al.*, 1981), aunque se plantea el inconveniente del origen de la frontera.

A2) HIPERCICLO ESPACIAL

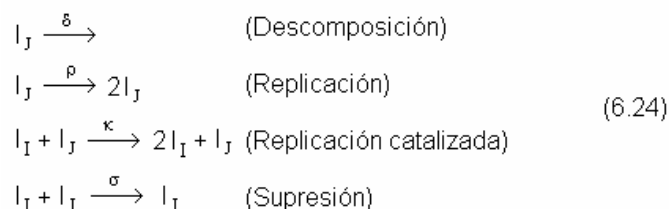
El hiperciclo se puede adscribir a inhomogeneidades que impidan la mezcla espacial. M.C. Boerlijst y P. Hogeweg (1991, 1995) han usado el formalismo de los autómatas celulares (Ver 9.1.1) para estudiar la evolución de estos hiperciclos. Un autómata celular está definido por la tripleta entrada (i), estado (e) y salida (i-e), siendo i el estado de las celdillas vecinas. El comportamiento depende de si hay o no un replicador en la celdilla, de su vecindad (si hay celdillas vacías y cooperantes en las proximidades) y de la difusión. En la Fig. 6.33 se muestran las situaciones posibles.

Figura 6.33. Transiciones de estado en el hiperciclo espacial.



Las principales conclusiones son:

- Los replicadores con interacciones hipercíclicas exhiben autoestructuración espacial a modo de ondas espirales del tipo BZ (Ver Cuadro 5.6) que los hacen resistentes a parásitos.
- Esta estructuración implica la existencia de un “superorganismo” en el que se seleccionan los altruístas (selección de grupo).
- Si además de replicación se considera la supresión (hiperciclo con interacciones negativas), se puede escribir el sistema (6.24)



y se tienen los siguientes comportamientos:

- Cuando $\kappa\delta > \sigma\rho$, domina el régimen de catálisis con formación de ondas espirales.
- Cuando $\kappa\delta < \sigma\rho$, domina el régimen de supresión. En este caso:

α) Para hiperciclos impares se producen ondas espirales y para pares, se producen parches.

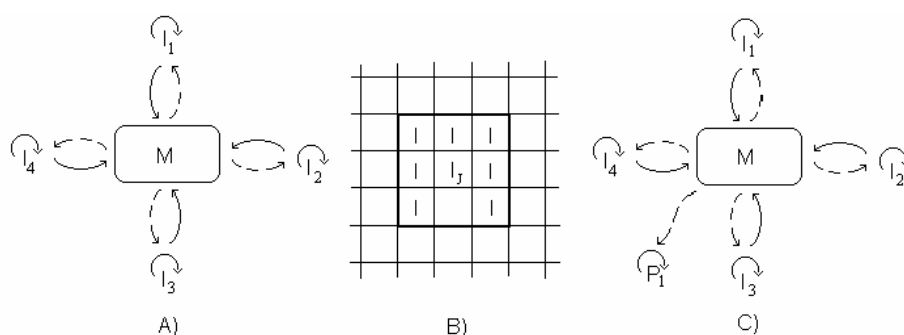
β) La competencia entre espirales y parches acaba destruyendo las primeras.

γ) Si se introduce heterogeneidad en los parámetros, se generan predación, oscilaciones y caos, comportamientos que recuerdan a los ecosistemas.

B) COOPERACIÓN METABÓLICA

La hipótesis fundamental establece que la replicación requiere una cooperación metabólica obligada de los replicadores, cada uno de los cuales contribuye a la formación de los monómeros constituyentes y, por tanto, aunque de manera inespecífica, a la replicación de todos los replicadores (Fig. 6.34 A).

Figura 6.34. Acoplamiento metabólico de replicadores autocatalíticos (A). Vecindad metabólica de I_j (B). Parásito (C).



En medios no estructurados (campo promedio), el sistema queda descrito por las ecuaciones siguientes:

$$dI_i/dt = I_i[k_i M(\mathbf{x}) - \Phi(\mathbf{x})] \quad (6.25)$$

siendo $M(\mathbf{x}) = [\prod_{i=1,n} I_i]^{1/n}$ y $\Phi(\mathbf{x})$ una función de flujo para mantener constante la concentración total de los replicadores. Debido a la inespecificidad, se producen interacciones globales de modo que el replicador más rápido excluye a todos los demás y el sistema acaba colapsando. Por el contrario, cuando se producen interacciones locales, el sistema metabólico puede persistir. Esta condición se puede conseguir de varias formas.

B1) CORRECCIÓN ESTOCÁSTICA

El sistema se puede compartimentar en vesículas y el principio de corrección estocástica asegura que la fisión de las mismas cree una distribución óptima de los replicadores cooperativos en alguna de ellas (E. Szathmáry y A. Demeter, 1987). El modelo se basa en dos supuestos:

- i) Existencia de un pequeño número de replicadores I y P dentro de compartimentos.
- ii) La velocidad de división de los compartimentos depende de la proporción I/P.

Aunque P se replican mas rápidamente y tienden a superar a I, el resultado final no está determinado debido al pequeño número de replicadores. La replicación total es mayor cuando $[I]=[P]$. La división aleatoria de los compartimentos asegura que en la generación siguiente reaparezca la distribución idónea. En un hiperciclo compartimentado basta que sólo una secuencia sea replicada y las demás puedan codificar actividades útiles para el sistema.

B2) FLUJO CAÓTICO

En regímenes de flujo abierto, la mezcla imperfecta permite que los replicadores y metabolitos se acumulen en los filetes de corriente fractales y la competencia esté gobernada por el principio de la “ventaja de la rareza” (G. Károly *et al.*, 2000).

B3) PIZZA PREBIÓTICA

El sistema metabólico puede adsorberse a una superficie mineral y aprovecharse de sus ventajas (T. Czárán y E. Szathmáry, 2000; I. Scheuring *et al.*, 2003). Este modelo tiene el espacio de parámetros siguiente:

- i) NR: número de replicadores o tamaño del sistema.
- ii) NHS: vecindad metabólica o distancia entre los replicadores.
- iii) DIFF: pasos de difusión por generación.

Cada celdilla del autómata es un sitio de unión de los replicadores. Un replicador I_j rodeado por una vecindad metabólica completa (Fig. 6.34 B) intenta replicarse en un sitio adyacente vacío dependiendo de su constante de replicación y del valor local de la función metabólica $C_j = k_j [\prod_{i=1,n} f_j(i)]^{1/n}$, donde $f_j(i)$ es el número de copias de I_i en la vecindad de j . En la Tabla 6.9 se resumen los efectos de cambiar los parámetros y las propiedades dinámicas del sistema.

Tabla 6.9. Coexistencia de los replicadores cooperativos.

AUMENTO DE	EFEECTO DIRECTO	PERSISTENCIA
NR	Disminuye la probabilidad de que HNS contenga un conjunto completo de replicadores	Disminución
NHS	Aumenta la probabilidad de que HNS contenga un conjunto completo de replicadores Disminuye la ventaja de la rareza	Aumento Disminución
DIFF	Aumenta el mezclado Baja densidad de replicadores Alta densidad de replicadores	Aumento Disminución

La coexistencia de replicadores se explica, igual que en el caso del hiperciclo espacial, por una selección de grupo espacial (ondas espirales). Los replicadores con pequeñas constantes de replicación sacan ventaja metabólica de su rareza: los replicadores raros suelen tener vecindades metabólicas completas ya que sólo requieren que se encuentren cerca de ellos los replicadores más comunes.

La introducción de un parásito (replicador que consume los monómeros producidos por los cooperadores pero sin contribuir al metabolismo, Fig. 6.34 C) no hace peligrar la persistencia del sistema (aunque su constante de replicación sea mayor que la del cooperador más rápido). Los parásitos coexisten a baja densidad con los cooperadores y tienen la posibilidad de mutar.

Al contrario de lo que sucede con el modelo del hiperciclo espacial, la pizza prebiótica resiste la invasión de parásitos egoístas cuando el espacio de parámetros es heterogéneo, es decir, cuando los valores de los parámetros no son constantes en el autómata (I. Scheuring *et al.*, 2003).

C) COEVOLUCIÓN

Además de las soluciones ecológicas de la paradoja de Eigen existen soluciones coevolutivas. Simulaciones *in silico* realizadas por P. Szabó *et al.* (2002) han puesto de manifiesto que después de dos millones de pasos evolutivos, la longitud de un “genoma” de partida aumentó seis veces, su actividad replicasa aumentó siete y el índice de error disminuyó cuatro.

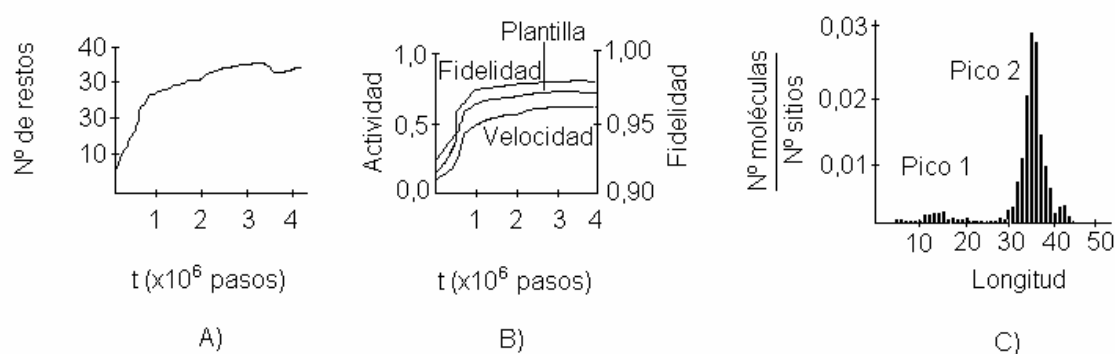
Sea una población de macromoléculas formadas por las combinaciones de los monómeros A, B, C, D que se encuentran adsorbidas en una superficie. Entre dos secuencias vecinas P y R puede ocurrir que P actúe de replicasa y copie a la plantilla R o que R haga de replicasa y copie a la plantilla P. El proceso de replicación depende de la estructura primaria y está determinado por tres propiedades: velocidad $[r(n)]$ y fidelidad $[f(n)]$ de la replicasa y calidad $[t(n)]$ de la plantilla. A efectos de simulación se supone que cada propiedad está potenciada por un tipo distinto de resto (D se considera neutro en este sentido). También se considera que cada propiedad es una función sigmoideal del número n_M de restos de la porción contigua poliM más larga que tenga la macromolécula. Así, la velocidad de replicación es:

$$r(n_A) = \alpha_A + (1 - \alpha_A) \left[n_A^{\beta_A} / (\gamma_A + n_A^{\beta_A}) \right] \quad (6.26)$$

Con los parámetros apropiados $\alpha_B, \beta_B, \gamma_B$ y $\alpha_C, \beta_C, \gamma_C$ se definen de la misma forma las funciones $f(n_B)$ y $t(n_C)$. Dado que no se sabe calcular las propiedades partiendo de la secuencia, se supone que están asociadas con distintas porciones de la molécula y que existe un triple compromiso, esto es, una propiedad se puede realizar a costa de reducir las otras dos.

A $t=0$ se siembra la mitad de los sitios con pentámeros de secuencia aleatoria y se sigue la evolución durante millones de generaciones. La selección favorece a los replicadores más rápidos y fieles y que actúen mejor como plantilla. Una secuencia que sea muy buena plantilla tiene alta probabilidad que sea copiada por las de los alrededores. La ventaja selectiva en lo que se refiere a velocidad y fidelidad es más sorprendente. Un replicador que posea tales capacidades copiará a sus vecinos con gran probabilidad pero para que ella pueda copiarse necesita tener buenos replicadores en sus alrededores. Por tanto, la ventaja de estas moléculas surge de los patrones de agregación que vayan resultando y es esencial que se dé un “altruismo recíproco”. Partiendo de pentámeros poco funcionales se logra obtener replicadores más complejos y eficaces (Fig. 6.35 A y B). La evolución se detiene cuando se alcanza el estado estacionario impuesto en el modelo en el que se da una distribución bimodal (Fig. 6.35 C). El pico pequeño está formado por secuencias cortas con actividad replicasa deficiente pero con gran capacidad de actuar como buenas plantillas. Se comportan como “parásitos” ya que no pueden existir sin las replicasas vecinas pero al carecer ellas mismas de tal actividad no contribuyen al “bien” de la población. El pico 2 está formado por secuencias largas y complejas con gran potencia catalítica y buena capacidad para actuar de plantilla.

Figura 6.35. Evolución de los replicadores.



Las interacciones locales y la dispersión limitada garantiza que los parásitos no se extiendan por encima de cierto límite y compitan con los replicadores altruistas recíprocos. La estructura espacial juega un papel clave en la contención de los parásitos, como queda demostrado cuando se simula el “campo promedio”, es decir, cuando se emplea un replicador que tenga unas facultades medias: la densidad cae en picado y se extingue. Si el modelo incorpora la difusión, los altruistas pierden fidelidad y sus propiedades declinan, confirmándose, pues, que el aislamiento (individualización) es una propiedad esencial de la evolución.

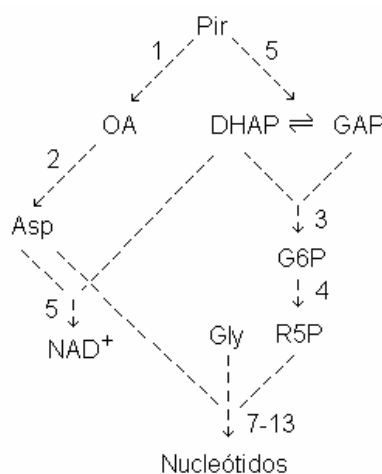
II-2. MODELOS MIXTOS

A) TEORÍA DE COPLEY *ET AL.*

S.D. Copley *et al.* (2007) han propuesto la teoría de la coevolución de genes y metabolismo para explicar el origen del mundo del RNA. Estos autores adoptan la hipótesis de la recapitulación (las rutas metabólicas actuales proporcionan indicios de las rutas prebióticas, al menos en lo referente a los bloques de construcción fundamentales; Ver 8.2.II.B) y proponen un mecanismo por el que la catálisis mutua de una red prebiótica inició una serie de fases con catalizadores más grandes y efectivos que condujeron al predominio de macromoléculas de RNA. Muchas de las características de la vida moderna (rutas biosintéticas de los metabolitos más sencillos, cofactores metálicos y orgánicos, homoquiralidad y replicación mediada por plantillas) surgieron mucho antes del mundo del RNA y fueron retenidos cuando los sistemas prebióticos se hicieron más sofisticados. Aunque los principios generales son independientes del enclave, el grupo de Morowitz cree que las fuentes hidrotermales son superiores a otros lugares (hay un flujo continuado de reactivos, metales de transición, compartimentación) y, por tanto, están en favor de un origen autótrofo.

El “core del core” necesario para emprender el camino hacia el mundo del RNA es la síntesis de compuestos orgánicos 2C-3C a partir de CO_2 y H_2 , bien a través del TCA reductivo o de la ruta de Wood, así como rutas para la síntesis de ribosa, nucleobases, aminoácidos y cofactores. El módulo metabólico requerido para generar nucleótidos (Fig. 6.36) sólo requiere piruvato, formato, glicina, ATP y NADH.

Figura 6.36. Síntesis de nucleótidos. Los números indican el número de reacciones.



En la Tabla 6.10 se resumen las características más importantes de las fases del modelo.

Tabla 6.10. Fases del modelo de Copley et al.

FASES	CARACTERÍSTICA SOBRESALIENTES
Monómeros	Catálisis asistida por el sustrato. Uniones covalentes S-C.
Multímeros	Combinatoria de aminoácidos, nucleótidos y cofactores.
MicroRNA	Oligos de $v=3-10$. Emparejamiento. Replicación por ligación (5'-3') y polimerización (5'-2') en ausencia de enzimas. Homoquiralidad. No estructuras secundarias.
MiniRNA	Oligos de $v=11-40$. Estructuras terciarias monoméricas. Ribo ligasas y polimerasas.
Macro RNA	Oligos de $v > 40$. Estructuras multiméricas. Ribosoma. Espliceosoma.

B) HIPÓTESIS DE KOONIN

La operación de la selección natural requiere la existencia de sistemas de replicación y traducción (RT) eficientes (mundo RNP), pero incluso las versiones más primitivas parecen ser productos de una intensa selección. Esta no linealidad ha sido denominada por E.V. Koonin (2007) paradoja de los orígenes de la replicación y traducción (OORT). La solución consiste en postular una etapa intermedia del mundo del RNA conteniendo, como mínimo, las siguientes secuencias específicas:

a) Una RNA replicasa (≈ 500 nucleótidos)

b) Dos proto rRNA (≈ 1000 nucleótidos)

c) Diez proto tRNA (≈ 300 nucleótidos)

que totalizan secuencias únicas de 1.800 nucleótidos que no han podido emerger por selección sino por “azar/selección antrópica”. El espacio de secuencias de dimensión 1.800 es $4^{1800} \approx 10^{1084}$ y, por tanto, su probabilidad de aparición es 10^{-1084} .

Una estimación “de juguete” (Cuadro 6.10) de los ensayos realizados en el uni-verso observable (región O) ha llevado a Koonin a concluir que el mundo del RNA no es posible si no se acepta la existencia del multiverso.

Cuadro 6.10. Emergencia del mundo del RNA en el universo observable.

Suponiendo que el universo observable tiene 10^{22} estrellas y que cada diez tienen un planeta habitable del volumen terrestre ($5 \times 10^{22} \text{ cm}^3$) en los que se forman moléculas de RNA a una velocidad de $1 \text{ por cm}^{-3} \text{ s}^{-1}$, si se considera el tiempo disponible desde el Big Bang ($3 \times 10^{17} \text{ s}$), el número de moléculas de RNA de cualquier dimensión S que se han podido ensayar en la región O es:

$$S = 10^{21} \text{ planetas habitables} \times 5 \times 10^{22} \text{ cm}^3 \text{ de volumen} \times 1 \text{ molécula de RNA cm}^{-3} \text{ s}^{-1} \times 3 \times 10^{17} \text{ s} = 10^{61}$$

La probabilidad p de que en esta región O (“nuestro universo”) se formen las secuencias adecuadas es:

$$p = 1,5 \times 10^{61} / 10^{1084} \approx 1,5 \times 10^{-1023}$$

Una probabilidad tan pequeñísima sólo tiene sentido cuando se considera un número extremadamente grande (infinito) de regiones O.

III. COOPERACIÓN DE AN, PÉPTIDOS Y LÍPIDOS

C.W. Griffith (2009) ha propuesto una teoría que intenta remediar los inconvenientes “conceptuales y logísticos” de los modelos anteriores, especialmente los de la sopa prebiótica y el mundo del RNA. La teoría pone énfasis en la física de las emulsiones, en la química del mundo lipídico y en las interacciones de los desoxioli-

gonucleótidos y péptidos ricos en arginina. Aquí se resumirán los aspectos más importantes del protobionte y se esbozará su evolución posterior.

A) HÁBITAT

Poco después del último gran bombardeo meteorítico, el océano exento de continentes, caliente y salado, se fue enriqueciendo en sustancias orgánicas con las aportaciones extraterrestres y las síntesis atmosférica e hidrotermal. Dicha materia estaría repartida en tres fracciones que experimentarían intercambios entre ellas:

a) Una mancha flotante compuesta por hidrocarburos y otras sustancias apolares de baja densidad. Un conjunto complejo de reacciones llevadas a cabo en su interior y en sus interfases atmosférica y acuosa generaría polímeros, moléculas hidrófilas y anfipáticas y querógeno.

b) Una capa acuosa inferior con solutos orgánicos en concentraciones modestas. En la interfase aceite-agua habría sustancias anfipáticas que el autor estima podían haber constituido una parte sustancial de la materia orgánica total.

c) Un sedimento bentónico de querógeno denso y precipitados orgánicos. La hidrólisis y pirolisis del querógeno liberarían aceites y monómeros y polímeros solubles.

Gotas acuosas derivadas tanto de la lluvia como de la interfase aceite-agua podrían haber formado micelas invertidas en la mancha flotante que se estabilizarían gracias a las sustancias anfipáticas. En su interior, las moléculas polares (aminoácidos, urea, formaldehído, etc.) estarían sometidas a reacciones de condensación y deshidratación accionadas por la energía solar y los ciclos térmicos diarios. Los azúcares originados se añadirían al *pool* de compuestos heterocíclicos, formándose una gran variedad de péptidos, ésteres, nucleósidos y compuestos orgánicos fosforilados. Es razonable pensar que en el interior de la mancha flotante podrían haberse formado AN.

La frontera entre la mancha flotante y la fase acuosa no sería neta. Si hubiese habido cantidad suficiente de sustancias anfipáticas y fuerzas convectivas apropiadas se habría formado una emulsión conteniendo micelas invertidas, micelas y vesículas. Griffith cree que esta zona fronteriza de emulsión sería el enclave más apropiado para el origen de la vida porque:

a) en la mancha flotante las moléculas pertinentes serían dañadas por la luz UV y no podría tener lugar la formación de puentes de hidrógeno y las atracciones electrostáticas.

b) la capa bentónica de querógeno (así como las superficies minerales y las fuentes hidrotermales) podrían haber sido lugares para la acumulación de moléculas apropiadas y producción de reacciones químicas de potencial significado biológico pero no ofrece una transición obvia hacia los sistemas vivos.

B) COMPOSICIÓN

El protobionte surgió como consecuencia de las actividades interdependientes de AN y péptidos, entrando en la escena desde el principio tanto el RNA como el DNA convencionales (evitándose la complicada cuestión de la transcripción). Los ciclos térmicos producidos en la zona de emulsión promocionarían la replicación mediante plantilla a través de emparejamientos de Watson-Crick. Las altas temperaturas favorecerían al DNA y a los pares G-C. En ausencia de enzimas capaces de distinguir entre DNA y RNA, así como sus nucleótidos, los AN serían heterogéneos en lo que refiere a los azúcares. La presencia de DNA, RNA y DNA-RNA proporciona un punto de partida versátil para que la evolución molecular pudiera operar.

Los péptidos ricos en aminoácidos básicos son fundamentales en este modelo ya que las interacciones electrostáticas entre los restos aminoacídicos básicos y

el esqueleto de los AN producirían agregados que impedirían la dispersión por la fase acuosa. El autor propone que Arg habría jugado un papel especial (porque se encuentra en el sitio activo de enzimas cruciales y es capaz de formar enlaces fosfato ricos en energía) pese a que las teorías sobre el origen del código genético conceden primacía a los aminoácidos más sencillos.

C) BIOLOGÍA FUNDAMENTAL

Los lípidos y moléculas anfipáticas de la zona emulsionada favorecen la acumulación de AN, péptidos, monómeros e intermediarios y las moléculas fotorreactivas de la mancha flotante son importantes desde el punto de vista energético.

El copiado de los AN es accionado inicialmente por los ciclos térmicos ambientales con el apoyo de los péptidos básicos. Dependiendo de la presión, temperatura, concentración de solutos e interacciones peptídicas se produciría una replicación parecida a la de la PCR. La evolución molecular hubiera sido muy lenta si sólo hubiera contado con los ciclos térmicos diarios. Dependiendo de la amplitud de las ondas internas y del espesor de la mancha flotante, las gotas de la emulsión experimentarían oscilaciones verticales de segundos-minutos que las someterían a variaciones considerables de temperatura. Como no es probable que se diera una fosforilación a nivel de membrana, la fuente de energía del protobionte podría haber sido los enlaces fosfodiéster de fragmentos polinucleotídicos o sustancias anfipáticas fosforiladas formadas fotoquímicamente en la mancha flotante.

En el modelo simplificado de traducción sólo se incorpora Arg a un péptido rico en Arg preexistente con el concurso de hebras polinucleotídicas complementarias que actúan de mRNA y tRNA. El reconocimiento de la Arg implica la unión estereoespecífica directa al NA sin la intervención de un adaptador (RNAs conteniendo los codones de la Arg se comportan como aptámeros muy eficientes). La energía para la formación del enlace peptídico la proporciona directamente el grupo guanidinio fosforilado, de modo que el alargamiento no procede por aminoacilación.

Griffith propone como AN fundamental del protobionte el hexámero palindrómico de DNA 5' AGCGCT (DNA debido a la hipertermia del enclave y palíndromo debido a la sencillez y eficiencia de la replicación y traducción). La longitud de seis bases es un compromiso entre velocidad y fidelidad de replicación (tanto mayores cuanto más cortas son las secuencias) y la afinidad de unión entre Arg y péptidos (mayor para péptidos más largos). La secuencia contiene uno de los seis codones (CGC) y anticodones (GCG) de la Arg y las dos primeras bases (AG) de los otros dos.

D) EVOLUCIÓN POSTERIOR

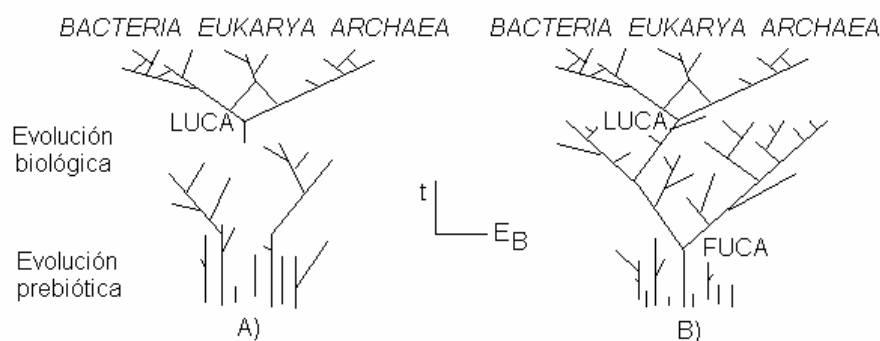
Lo primero en desarrollarse sería el aumento de la capacidad de traducción por expansión del código genético. Ello llevaría a la evolución de las rutas metabólicas que suministran energía y bloques de construcción al tiempo que la mancha flotante se iba agotando. Durante estas primeras fases evolutivas es probable que operara el mecanismo de retrogradación (Ver 8.2.II.A).

7. CÓMO III. MODELOS FILOGÉNICOS I. MUNDOS.

El problema de reconstruir la filogenia fue claramente expresado por A. R. Wallace (1858): "La enorme dificultad del verdadero sistema natural de clasificación se pone de manifiesto al considerar que sólo se dispone de algunos fragmentos [del árbol], que desconocemos el tronco y las ramificaciones principales que representan las especies extinguidas y que hemos de ordenar todo el conjunto de ramas, ramitas y hojas dispersas y determinar su correcta posición original".

"La raíz de todas las raíces" (S.L. Baldauf, 2003) es "la cuestión más importante y menos reconocida de la biología actual" (C.R. Woese, 1987). ¿Corresponde LUCA/LCA/cenancestro a la primera entidad viva? Existen, obviamente, dos posibilidades (Fig. 7.1). En el caso de que la respuesta fuera no, LUCA procedería de una entidad anterior que podría ser lo que A. Poole *et al.* (1998) denominan *last riboorganism* y C. de Duve (2003) llama FUCA (*first universal common ancestor*). A LUCA se habría llegado a través de un cuello de botella o catástrofe (M. Gogarten-Boekels *et al.*, 1995) o por un proceso de coalescencia, es decir, cuando la probabilidad de escisión de un linaje en otros dos es igual a la de extinción de uno de ellos (O. Zhaxybayeva y J.P. Gogarten, 2004).

Figura 7.1. Dos escenarios del origen y evolución de la vida en la Tierra.



7.1. ANTES DE LUCA

Los resultados del análisis filogenético indican sin ambigüedad que el antecesor universal era una entidad química extraordinariamente compleja y, por consiguiente, no pudo ser el primer sistema vivo mínimo autoorganizado espontáneamente. El origen de la vida en la Tierra tuvo necesariamente que ser anterior. LUCA no resuelve el problema del origen de la vida (J. Whitfield, 2004) y los investigadores se han visto forzados a postular la existencia de otros mundos organizados ("vivos") anteriores en los que, por definición, el análisis filogenómico es mudo. Resulta muy difícil o imposible precisar la naturaleza de estos mundos prefilogénicos aunque desde el punto de vista de la lógica química (autoorganización progresiva) tendrían que exhibir las propiedades del cierre catalítico y de los genomas composicionales. El principio de continuidad no demarca una divisoria neta no vida-vida y una transición de fase de segundo orden (un tecnicismo químico-físico) implica una rotura de simetría pero con un cambio de potencial químico continuo (inflexión).

Inicialmente se pensó por pura lógica que LUCA se parecería más a un procariota que a un eucariota puesto que aquéllos son mucho más sencillos que éstos. El enraizamiento del fenograma de Woese empleando la técnica de R. Schwartz y

M. Dayhoff (1978) parecía confirmar esta idea. Al disponerse de más secuencias se pusieron de manifiesto numerosas incongruencias filogenéticas que se han explicado de numerosas formas. Unas retienen el enraizamiento en la rama *Bacteria* (las incongruencias se deben a HGT o a la fusión) y otras proponen un enraizamiento en la rama *Eukarya* (las buenas señales filogenéticas antiguas, como rRNA, EF y aaRS, quedan ocultas o borradas debido a la saturación mutacional, esto es, se ha dado una rápida evolución molecular). Ello indicaría que los procariotas habrían emergido por evolución reductiva de un protoeucariota (Fig. 5.40 B).

Las incertidumbres de los métodos filogen(óm)icos pueden aligerarse con estudios teóricos basados en principios generales y de bioquímica comparada. El análisis de las reliquias del mundo del RNA en los organismos actuales han permitido a A.M. Poole *et al.* (1998) y a D.C. Jeffares *et al.* (1998) presentar un modelo de sistema precelular llamado riboorganismo (o último riborganismo) que han apodado *Riborgis eigensis* en honor de M. Eigen:

a) Puesto que $(k_{cat}/k_M)_E < (k_{cat}/k_M)_R$ y $(k_{cat})_E > (k_{cat})_R$, las ribozimas (R) anteceden a las enzimas (E) y nunca podrán reemplazar a éstas.

b) Los estrategas de la r (organismos con altas velocidades de reproducción y respuestas rápidas a los cambios ambientales y, por tanto, ciclos vitales cortos) retienen menos moléculas de RNA que los estrategas de la K (los procesos que dependen del RNA son casi siempre pasos limitantes de la velocidad). Lo cual quiere decir que las protocélulas tendrían diseños genéticos más parecidos a los de los eucariotas.

c) Considerando la importancia metabólica central, la distribución ubicua y la capacidad de catálisis, los RNA actuales que pueden considerarse reliquias del mundo del RNA son: rRNA, tRNA, snoRNA, snRNA, RNasa P y RNA telomerasa. Todos se encuentran en los eucariotas (Tabla 7.1).

Tabla 7.1. Similitudes entre *R. eigensis*, LUCA y las células.

PROPIEDADES	<i>R. eigensis</i>	LUCA	EUCARIOTA	PROCARIOTA
Genoma de DNA	-	+	+	+
Di/Poliploidía	+	+	+	-
RNA telomerasa	+	+	+	-
Genoma lineal	+	+	+	-
snoRNA	+	+	+	-
snRNA	+	+	+	-
RNasa P	+	+	+	+

El tamaño del rRNA y su compleja maduración han hecho pensar a A. Poole *et al.* que el protorribosoma jugaba un papel central en el metabolismo de *R. eigensis*. Puesto que la RNA replicasa no parece ser una reliquia del mundo del RNA, el protorribosoma podría haber estado implicado en la replicación. Estos autores creen que, dadas las semejanzas entre la replicación del RNA y la traducción, una RNA polimerasa que añadiera trinucleótidos (triplicasa) obviaría la baja eficacia catalítica de las ribozimas. Aunque oligonucleótidos más largos mejorarían más la replicación, el uso de trinucleótidos concuerda más con el origen de la síntesis de proteínas codificada.

d) Se ha estimado en 10-15 kpb el tamaño mínimo que debió tener el genoma de LUCA. El umbral del error (10^{-3} - 10^{-5} por resto para las replicasas virales carentes de corrección de pruebas) plantea problemas de mantenimiento que podrían haberse resuelto antes de la emergencia del mundo del DNA si se postula la existencia de una arquitectura de tipo eucariota pero referida a un genoma bicatenario de RNA: frag-

mentación en unidades lineales con varios orígenes de replicación (“cromosomas”) y múltiples copias (poliploidía).

e) El mRNA no existía, por definición, en el mundo del RNA. Una pista de su origen la proporciona los snoRNA eucarióticos.

i) Unos se encuentran en los intrones de genes codificadores de proteínas ribosómicas y puesto que los snoRNA son cruciales para la maduración de los rRNA, los intrones anteceden a las proteínas codificadas genéticamente (y a los exones).

ii) Otros se encuentran en los intrones de genes que codifican proteínas de unión al RNA (chaperonas del RNA) que estabilizan las ribozimas.

f) La teoría de A. Poole *et al.* defiende la idea de que el linaje procariota deriva del de un protoeucariota de RNA. Y. Xu y N. Glandorff (2002) y N. Glandorff *et al.* (2008) han presentado una teoría que comparte algunos puntos con las de Poole y Woese (Ver más adelante) y han propuesto descartar el término procariota.

7.2. LUCA

Es una de las cuestiones cruciales de la biogénesis. El paso lógico de las protocélulas hacia LUCA es la emergencia de un sistema con traducción (mundo del RNA y proteínas o mundo de las RNP), en el que se instaurara un código genético primitivo y que, posteriormente, el RNA delegara su papel codificador al DNA. Conceptualmente se trata de una “transición formidable” (M.A.Line, 2005) porque supone pasar de pocos genes a muchos y de un mundo de una clase de polímeros a otro de dos con un sistema de codificación redundante (fundamental como mecanismo de protección contra el “ruido”).

7.2.1. COMPLEJIDAD FILOGÉNICA

Aunque la taxonomía de los procariotas (Cuadro 7.1) está sufriendo un profundo cambio, tanto las técnicas computacionales como las experimentales permiten deducir la existencia de un conjunto conservado de genes (core génico) que, en principio, podría considerarse como el complemento génico mínimo y un candidato para representar el genoma de LUCA.

Cuadro 7.1. Taxonomía de los procariotas
(C.M. Fraser-Liggett, 2005; T. Coenye *et al.*, 2005).

El concepto biológico de especie sólo es aplicable a los eucariotas. El concepto de especie en procariotas es fundamentalmente distinto. Una especie bacteriana es un conjunto de estirpes caracterizado por consistencia fenotípica, 50-70% de hibridación de sus DNA y más del 97% de identidad de las secuencia de los 16S rRNA. El tamaño del genoma de las estirpes de una especie puede diferir hasta un 30%, lo cual ha conducido a definir el concepto de pangenoma (H. Tettelin *et al.*, 2005), que puede fraccionarse en tres subconjuntos:

- a) Un core compartido por todas las estirpes.
- b) Una porción genómica dispensable ampliamente compartida por algunas estirpes.
- c) Una porción formada por genes específicos de especie.

El subconjunto a) define los aspectos básicos de la biología de la especie y los b) y c) muestran las diversidades genética y ecológica.

El tamaño de los genomas procariotas oscila entre <1Mb y >9Mb (unas 20 veces). Los genomas de los parásitos son pequeños y estables y los de los holótrofos son grandes y contienen muchas secuencias de inserción y repetidas que promueven la redistribución genómica y la transferencia horizontal. Los genomas más grandes contienen más genes relacionados con la regulación, el transporte y el metabolismo secundario. Sus portadores son más aptos para colonizar ambientes estresantes. El core génico de una especie o contenido mínimo esencial se define respecto a un ambiente no estresante (riqueza nutritiva y condiciones físicas suaves).

Hay que indicar que los estudios genómicos se han realizado con especies cultivables que sólo suponen el 1% de los procariotas. El análisis genómico independiente de las técnicas de cultivo se llama metagenó-

mica. Este campo está en su infancia. El protocolo fundamental consiste en analizar la genoteca metagenómica construida transformando hospedadores cultivables con los clones obtenidos con el DNA extraído de una comunidad microbiana (C.S. Riesenfeld *et al.*, 2004).

Como se ha indicado en 5.7, las técnicas bioinformáticas consisten en comparar los genomas secuenciados disponibles en las bases de datos empleando algoritmos que miden distancias filogénicas. C.A. Mushegian y E.V. Koonin (1996) compararon los dos primeros genomas secuenciados de bacterias parásitas: *Mycoplasma genitalium* [G+, 0,58 Mb, 468 genes de proteínas (corregido actualmente a 482)] y *Haemophilus influenzae* [G-, 1,83 Mb, 1.727 (1.709) genes de proteínas] y propusieron que el complemento génico mínimo de una célula es de 256. Estos autores atribuyeron sus funciones (Tabla 7.2 A) y postularon un genoma de RNA para LUCA.

Tabla 7.2. Primera estimación del complemento génico codificador de proteínas de LUCA y funciones (A). Estimaciones posteriores (B).

A		B		
FUNCIONES	Nº GENES	AUTORES	GENOMAS	CORE
Replicación	18	A.R.Mushegian, E.V.Koonin (1996)	2	256
Recombinación+Reparación	8			
Transcripción	9	N.Kyrpydes et al. (1999)	3	246
Traducción	95			
Chaperonas	13	J.K.Harris et al. (2003)	34	80
Metabolismo de monómeros	36			
Metabolismo de coenzimas	8	E.V.Koonin (2003)	100	60
Energía	34			
Otros	36	R.L.Charlebois y W.F. Doolittle (2004)	144	<50
	256			

Al irse conociendo más genomas, los análisis filogénicos pusieron de manifiesto una inconsistencia biológica: el tamaño del core es tanto menor cuanto mayor es el número de genomas considerados (Tabla 7.2 B). R.L. Charlebois y W.F. Doolittle (2004) discutieron las razones de estos resultados y para “rescatar el core de la extinción” propusieron un método de comparación más equilibrado filogénicamente (PBC).

J.A.G. Ranea *et al.* (2006) en lugar de comparar secuencias (genotipos) han comparado las estructuras 3D (“fenotipos”) de los dominios de las proteínas correspondientes a 114 genomas. Como se ha indicado en 5.2.II-2, un dominio es un motivo estructural (módulo) que aparece en las proteínas. Estos autores, que usaron criterios muy restrictivos para minimizar los errores producidos por la transferencia lateral, han propuesto la existencia de 140 dominios ancestrales y le han asignado funciones (Ver 7.2.2.IV)). Para indicar que se trata de una subestimación han empleado una metáfora paleontológica: sólo las partes “duras” de LUCA se han conservado porque las “blandas” se han descompuesto.

Parece estar claro que el antepasado de *Bacteria* y *Archaea* debió ser bastante complejo porque el análisis de los grupos de ortólogos (COG) realizados por B. Snel *et al.* (2006) comparando 11 genomas de proteobacterias y 6 de arqueobacterias arroja un número de genes de proteínas comprendido entre 252 y 480. La raíz de *Bacteria-Archaea* podría haber tenido una complejidad génica intermedia, pero también otra mayor o menor dependiendo de la preponderancia que tuvieran en la evolución primordial la cladogénesis, la HGT y la pérdida de genes.

Las técnicas experimentales consisten en elegir un genoma y mediante procedimientos de ingeniería genética ir eliminando genes hasta quedarse con los esenciales. Existen tres protocolos y, por supuesto, todos tienen inconvenientes:

- a) Mutagénesis masiva con transposones. Sobrestima los genes tolerantes.
- b) Inhibición de la expresión génica con RNA antisentido. Identifica sólo los genes con expresión adecuada.
- c) Inactivación individual. No detecta los genes redundantes.

J.I. Glass *et al.* (2006) han sometido a mutagénesis masiva el genoma de *M. genitalium* y han deducido que de sus 482 genes, sólo 387 son esenciales, de los cuales ¡el 28% no tienen funciones conocidas! Estos autores han propuesto que 387 genes codificadores de proteínas más 43 genes de RNA estructural codifican una célula sintética viable a la que han bautizado como *M. laboratorium*. R. Gil *et al.* (2004) han usado técnicas mixtas y han deducido un complemento mínimo de 206 genes.

L. Collins y D. Penny (2005) han analizado los espliceosomas (maquinaria que procesa los transcritos) de veintiuna especies de eucariotas y han encontrado que la complejidad de dicho aparato en el antepasado de *Eucarya* fue similar a los actuales. Más del 80% de los segmentos conservados de veinte proteomas de los tres Dominios (L. Delaye *et al.*, 2005) corresponden a proteínas que interactúan directamente con el RNA o participan en la biosíntesis de ribonucleótidos o del RNA (Tabla 7.3 A). Y. Sobolevsky y E.N. Trifonov (2006) han indicado que de los 21 octámeros más conservados de los 131 genomas procariotas secuenciados (Tabla 7.3 B) ninguno parece estar implicado en la síntesis de monómeros. Esta observación podría explicarse suponiendo que dichas sustancias eran suministradas (síntesis abiótica). C.A. Ouzounis *et al.* (2006) han estudiado 184 genomas con tres métodos y deducido que LUCA debería tener una complejidad génica más parecida a la de un procariota actual de vida libre que a la de un parásito obligado (Tabla 7.3 C).

Tabla 7.3. Estimación de las proteínas de LUCA.

A				B		C	
RELACIONADAS CON EL RNA		OTRAS		OCTÁMEROS	Nº	FUNCIONES	Nº
Traducción	44	Metabolismo	10	Traducción	131	DNA	34
Metabolismo nucleótidos	33	Replicación	6	Proteínas ABC	125	RNA	14
Transcripción	10	Chaperonas	4	División celular	122	Traducción	47
Síntesis ATP	3	20 (18%)		aaRSI	121	Fisiología	100
Helicasas DEAD	2			RNApol	117	Metabolismo	300
Transportadores ABC	1			Topoisomerasas	117	Desconocidas	69
93 (83%)				Chaperonas	115	Sin clasificar	4

Estos resultados y otros muchos llevan a pensar que las redes cinéticas e informáticas que hicieron posible la vida de LUCA se caracterizaban por el predominio del RNA y las proteínas (mundo de las ribonucleoproteínas o mundo RNP, Ver 7.3). En él ya existían moléculas funcionalmente equivalentes a los RNA y las proteínas actuales y algún tipo de código genético.

7.2.2. CARACTERÍSTICAS

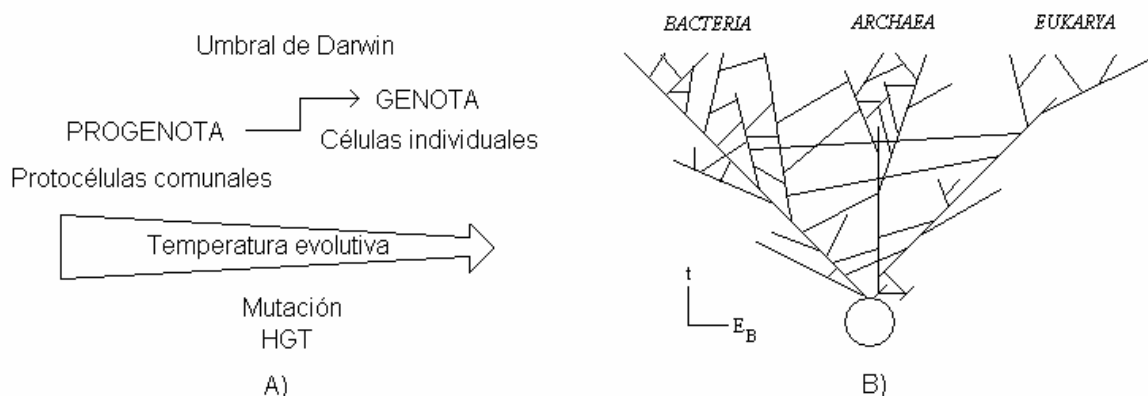
Son muy debatidas las que se refieren a su naturaleza general, genoma y ecología. Lo único que parece estar bien establecido es la existencia de la secuencia Mundo de las RNP → Mundo del DNA.

I. NATURALEZA GENERAL

C.R. Woese (1998, 2002) ha propuesto una teoría sobre la naturaleza de LU-CA cuyos pivotes son los procesos de traducción (fundamento filogénico) y HGT (fundamento dinámico-evolutivo) y su secuencia temporal es la inversa del PCMB. Los puntos fundamentales son los siguientes:

- 1) El origen de las células dió comienzo cuando en un escenario del tipo mundo del RNA empezó a establecerse la traducción.
- 2) Estos sistemas primordiales (protocélulas) constituían un conjunto variado de agregados supramoleculares (SMA) con elementos genéticos de organización operacional (minicromosomas lineales) y elevadas frecuencias de mutación (por carecer de sistemas de reparación).
- 3) Las protocélulas eran metabólicamente complementarias y compartían las variaciones (cambios) mediante HGT multidireccionales debido a la laxitud de las conexiones de sus componentes. O. Kandler (1994) había hablado de “una población multifenotípica de precélulas distribuida en subpoblaciones con diferentes hábitats”. La autonomía era una propiedad de la comuna.
- 4) Esta dinámica comunal se caracterizaba por una elevada velocidad de cambio (*tempo*) con alta probabilidad de generar novedades (*modo*). La relación rapidez/novedad = “temperatura evolutiva” era muy elevada.
- 5) La vida en esta fase era *progenota*. Tenía un historial físico (representable por árboles génicos) pero carecía de un historial biológico (representable por árboles genealógicos).
- 6) Cuando las novedades crearon sistemas más integrados se fueron haciendo más refractarios a la temperatura evolutiva y comenzaron a existir especies (*genota*) que han dejado un registro genealógico. El punto de inflexión que marca esta transición se llama umbral de Darwin (dinámica comunal → dinámica organísmica, Fig. 7.2 A) y una vez cruzado se estableció la barrera de Weismann (Cuadro 7.2).

Figura 7.2. Enfriamiento genético (A). Árbol filogénico universal revisado (B).



- 7) El umbral no se cruzó simultáneamente en los tres linajes (Dominios) que han llegado a la actualidad.

El modelo del atemperamiento genético de Woese parece impecable y modelos teóricos desarrollados por M. Santos *et al.* (2003) concuerdan plenamente con la idea de *progenota*. No obstante, los resultados filogenómicos indican que la raíz de *Bacteria-Archaea* tiene más cohesividad génica de la que debiera esperarse para

progenota. ¿Significa que esta fase evolutiva fue anterior a LUCA? ¿Son la misma o parecida entidad *progenota*, *R. eigensis* y FUCA?

Cuadro 7.2. Barrera de Weismann y evolución.

En las poblaciones de organismos pluricelulares con reproducción sexual alternan una fase haploide n (gametos, germen) con una diploide $2n$ derivada del cigoto (cuerpo, soma). Según A. Weismann (1834-1014), “el evolucionista más coherente del s. XIX” (E. Mayr, 1992), “Todas las variaciones permanentes del soma proceden del germen y ni las injurias, ni la hipertrofia y atrofia funcionales, ni las variaciones estructurales debidas a la temperatura o nutrición, ni ninguna otra influencia del ambiente sobre el soma pueden transmitirse al germen” (A. Weismann, 1893). La causa principal es que el germen se especifica muy al principio del soma y, por tanto, es improbable que las variaciones ocurridas en éste puedan afectar a aquél. Esta impermeabilidad o blindaje germen-soma (dicotomía genotipo-fenotipo) ha sido denominada barrera de Weismann (BW) por E. J. Steele *et al.* (1984).

BW, igual que PCBM, no es inviolable. Puede ser traspasada por tres tipos de sistemas:

a) Transmisión genética en la que la línea germinal-línea somática no está definida.

i) Sistemas sin PCBM. Protocélulas del mundo del RNA (genotipo/fenotipo es la misma molécula).

ii) Sistemas con PCBM. Organismos unicelulares de reproducción asexual o pluricelulares en los que alternan reproducción sexual y asexual.

b) Transmisión cultural. Las ideas o memes (R. Dawkins, 1996) pueden reproducirse sin soporte genético.

La impermeabilidad o permeabilidad del germen-soma define los dos regímenes evolutivos: (neo)darwinismo y (neo)lamarckismo.

Según K. Godon (1995), las células primordiales tendrían características de los tres Dominios y deben considerarse *genota* y, como tales, caracterizadas por compartimentación, genoma coherente, ciclos automantenidos de reacciones y síntesis dirigida por plantillas. Los primeros estudios de Genómica comparada indicaban que sólo parecía haber una cincuentena de genes universales, la mayoría relacionados con la traducción. Con ellos “LUCA no iría a ningún sitio” (E. V. Koonin, 2003). Sin embargo, al mejorarse las técnicas bioinformáticas y complementarse con las experimentales se ha logrado reconstruir un conjunto génico de varios cientos.

Algunos autores han pensado que considerar a LUCA una comunidad es eliminar el darwinismo de la evolución primitiva. Según N. Goldenfeld y C. Woese (2007) una revisión de conceptos tales como organismo, especie y evolución sentaría las bases para “la próxima revolución en Biología”. Por otra parte, una raíz circular del árbol universal no parece estar en contradicción con una naturaleza comunal (reticulada) del antecesor común (Fig. 7.2 B).

La teoría de N. Glandorff *et al.* (2008) sobre la naturaleza de LUCA concede importancia a la pérdida diferencial de genes parálogos y a la fagocitosis y puede resumirse en los siguientes puntos:

a) LUCA era una comunidad de protoeucariotas con un genoma de RNA cuya arquitectura incluía redundancia génica, promotores combinatoriales, intrones y compartimentación. Pese a la naturaleza *progenota*, la fuerza evolutiva debió ser darwiniana.

b) La membrana contenía ésteres sn 1,2 de ácidos grasos (que permitían vivir en ambientes propios de organismos termófilos moderados y termotolerantes) y cadenas respiratorias sencillas microaerófilas.

c) La morfología, fisiología y metabolismo eran muy heterogéneos.

d) En la transición del RNA al DNA probablemente estuvieron implicados los virus.

e) *Archaea* y *Bacteria* surgieron por evolución reductiva.

II. GENOMA

Esta cuestión está relacionada con el origen del DNA (Ver 7.4.1). LUCA podría haber tenido un genoma de RNA, de RNA/DNA o de DNA. Los genes de RNA

se han denominado nuones (genotipo y fenotipo están codificados por la misma estructura). Como existen pocos genes universales relacionados con el metabolismo del DNA (una subunidad de la DNA pol, una exonucleasa y una topoisomerasa), algunos autores han propuesto que LUCA poseía un nuoma. Por un lado, las moléculas de RNA no pueden ser muy largas (paradoja de Eigen) y un nuoma debe poseer muchos cromosomas. Por otro, como ha indicado J. Brosius (2003), es vital que la protocélula madre posea múltiples copias de cada muón para que se produzca un reparto estable entre las protocélulas hijas. Esta probabilidad P puede calcularse mediante la expresión $P = [(1-0,5^n)]^N$, siendo n el número de copias de cada nuón y N el número de nuones. Así, un nuoma de 10, 100 o 1000 nuones debería poseer 10, 14 o 17 copias de cada nuón para que cada uno de éstos tuviera una probabilidad del 99% de encontrarse en las dos protocélulas hijas. Por consiguiente, sería ventajoso que los nuones se concatenaran y formaran cromosomas.

¿Podrían resolverse estos problemas con la existencia de replicasas de RNA o de proteínas? A.M. Poole y D.T. Logan (2005) han revisado la bibliografía sobre la estructura, función y distribución de la RNA pol y concluido que es probable que LUCA poseyera una enzima con capacidad de reparar un genoma de RNA.

El cuadro podría aclararse si se consideran los virus. Como carecen de rRNA no se han incluido en el árbol universal pero P. Forterre (2006) ha presentado argumentos en favor de su antigüedad, tanto de los virus de RNA como los de DNA. Este autor cree que probablemente ya existían virus en la época del mundo de las RNP y, por tanto, antes de que viviera LUCA, (Ver más adelante).

D.D. Leipe et al. (1999) y E.V. Koonin y W. Martin (2005), basándose en que *Archaea* y *Bacteria* tienen:

a) membranas, paredes y maquinaria replicativa dispares y

b) maquinarias de transcripción y traducción similares

han indicado que LUCA debió tener un ciclo genético de tipo retrovítico y careció de vida libre (Ver 7.5). La replicación del DNA evolucionó independientemente en los linajes *Bacteria* y *Archaea/Eucarya* (Tabla 7.4). También han pronosticado que no se encontrarán jamás intermediarios arqueobacterianos.

Tabla 7.4. Enzimas universales imprescindibles para la replicación del DNA.

SECUENCIAS	REPRESENTANTES
Parálogas	Polimerasas, Primasas
Domínios homólogos	Helicasas, Exonucleasas editoras
Ortólogas poco conservadas	Abrazaderas deslizantes, Ligasas
Ortólogas muy conservadas	Cargadoras de las abrazaderas, Exonucleasas 5'-3'

Muchos autores creen que LUCA habría tenido un genoma de DNA. Existen dos argumentos importantes en favor de esta posibilidad:

a) Los monómeros necesarios (2'-dRMP) para la formación de DNA podrían haberse fabricado no a partir de RMP (como lo hacen las células actuales) sino a partir de gliceraldehído-3-fosfato + acetaldehído, una reacción más favorable.

b) Las secuencias de muchas proteínas grandes de los tres Dominios presentan una enorme similitud lo cual sugiere que el sistema genético de LUCA presentaba una fidelidad considerable.

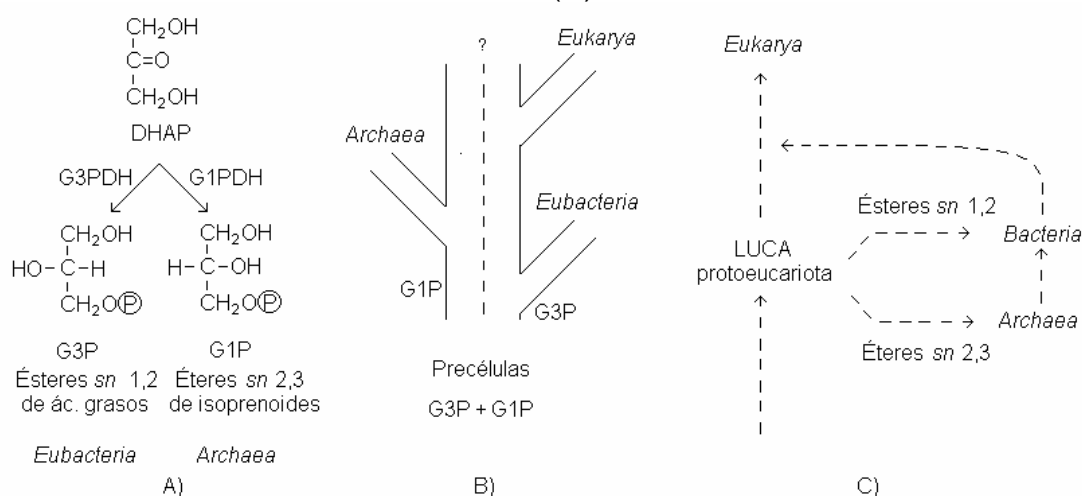
III. MEMBRANA

La hipótesis del reactor alcalino (Ver 6.3.1.II.C) propugna que LUCA fue una

entidad carente de vida libre y, por tanto, amembranal. Sin embargo, un análisis filogénico conservador indica la presencia de componentes membranales universales.

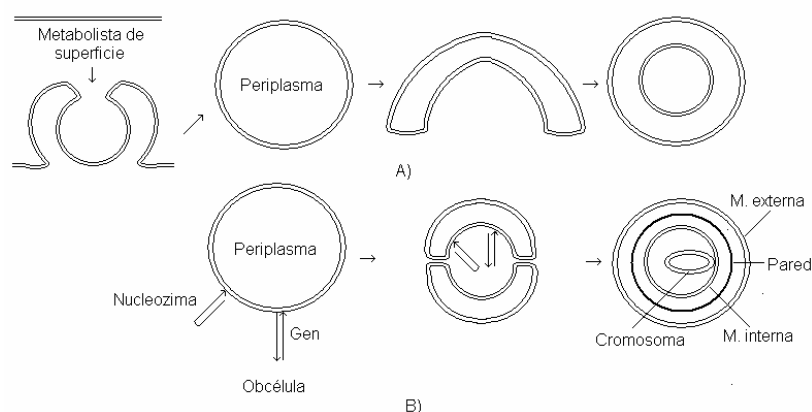
La diferencia bioquímica más notable entre *Archaea* y *Bacteria* es la estereoquímica del glicerol-fosfato de los fosfolípidos de membrana (Fig. 7.3 A). Generalmente son éteres *sn* 2,3 de isoprenoides en el primer taxón y ésteres *sn* 1,2 de ácidos grasos en el segundo (Y. Koga *et al.*, 1998). El análisis filogénico revela que los genes que codifican las enzimas responsables de la síntesis del G-1-P arqueano y del G-3-P eubacteriano no son homólogos y que las *sn* G-1-P y G-3-P deshidrogenasas correspondientes (G1PDH y G3PDH) sólo se parecen en el dominio de unión al NAD(P)H.

Figura 7.3. Estereoquímica del GP (A). Teorías de Wächtershäuser (B) y Glandorff *et al.* (C).



G. Wächtershäuser (2003) ha propuesto la teoría de que LUCA podría haber tenido una membrana menos estable formada por una mezcla racémica de fosfolípidos y que posteriormente se produciría una rotura espontánea de simetría al seleccionarse membranas homoquirales más estables: fosfolípidos de G-3-P en la rama *Eubacteria/Eukarya* y fosfolípidos G-1-P en la rama *Archaea* (Fig. 7.3 B). N. Glandorff *et al.* (2008) prefieren la hipótesis de la emergencia fortuita de las enzimas enantioméricas y segregación automática de los dos tipos de membrana (Fig. 7.3 C).

Figura 7.4. Modelos de la celularización de Wächtershäuser (A) y Cavalier-Smith (B).

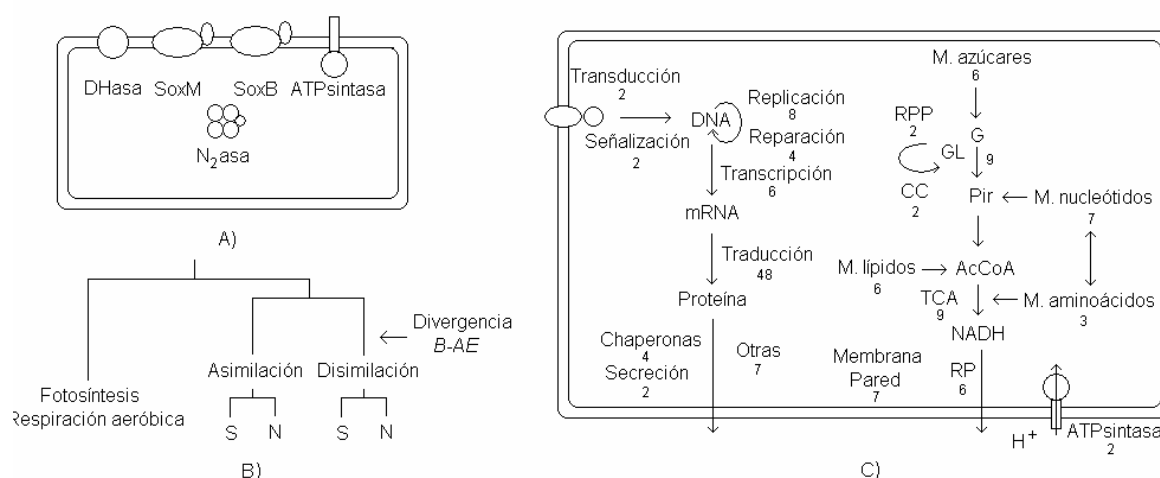


La celularización podría haberse llevado a efecto por despegue del metabolista de superficie (Ver 6.3.2.VI) del soporte mineral (Fig. 7.4 A). T. Cavalier-Smith (2001) ha propuesto un origen a partir de una vesícula invertida (obcélula) conteniendo las nucleozimas (material genético y catalizadores) enganchados a la bicapa externamente (Fig. 7.4 B). El crecimiento y división de estas estructuras de organización parecida a la de las nequibacterias no dependería mucho de la permeabilidad si se admite un metabolismo autótrofo y la existencia de transportadores sencillos (aldehídos, oligogómeros) que facilitarían la difusión iónica.

IV. METABOLISMO

Está bien establecido que LUCA fue una entidad metabólicamente compleja pero es probable que las rutas no fueran muy específicas o estuvieran optimizadas (J. Peretó *et al.*, 2004). Según J. Castresana *et al.* (1995, 1999), tuvo que contener un sistema de fosforilación oxidativa acoplado a una o varias cadenas respiratorias anaerobias (NO , NO_3^- , SO_4^{2-} y S) o aerobias (O_2) junto con las enzimas que les proporcionarían los electrones (deshidrogenasas e hidrogenasas), un sistema “fijador de nitrógeno” y otro desnitrificador (Ver 8.3.II.B) ya que tanto en *Archaea* como en *Bacteria* “están” las enzimas correspondientes (Fig. 7.5 A).

Figura 7.5. Complejidad metabólica mínima de LUCA según J. Castresana *et al.* (A) y J.A.G. Ranea *et al.* (C; los números son superfamilias). Árbol filogenético de las enzimas implicadas en la transferencia electrónica bioenergética (B).



También es probable que tuviera un sistema fijador de CO_2 de los tres existentes. Por el contrario, no es probable que LUCA fuera fotosintético, ya que en *Archaea* no se han encontrado centros de reacción clorofílicos. En principio podría parecer un contrasentido pensar que la respiración aerobia apareciera antes de que las cianobacterias enriquecieran de oxígeno la atmósfera, pero existen organismos capaces de respirar aeróbicamente a bajas concentraciones de oxígeno (0,3-0,5 %), que en esos tiempos podrían haber sido proporcionadas por la fotólisis UV del agua.

T. Tomiki y N. Saitou (2004) han analizado estadísticamente las secuencias de las proteínas implicadas en la transferencia de electrones de los sistemas bioenergéticos y han construido el árbol filogenético de la Fig. 7.5 B. Como se ha indicado

en 7.2.1, J.A.G. Ranea *et al.* (2006) han deducido el conjunto ancestral de superfamilias de proteínas y les han asignado las funciones que se representan en 7.5 C.

V. ECOLOGÍA

Como los hipertermófilos (un taxón de *Archaea* con miembros capaces de vivir por encima de 100° C) están ubicados muy abajo en el árbol filogénico universal, se pensó que el hábitat en que viven estos microorganismos (humeros submarinos) podría ser un buen enclave para el desarrollo de LUCA. Sin embargo, el contenido GC de los mRNA de LUCA inferidos por análisis filogénico es significativamente menor que el de los hipertermófilos (N. Galtier *et al.*, 1999). Además, a estas temperaturas, la vida media de la ribosa, bases orgánicas y algunos aminoácidos es demasiado corta para que pudieran acumularse (S. Islas *et al.*, 2003). Según estos autores, la hipertermofilia sería una adaptación secundaria. No obstante, D.W. Schwartzman y C.H. Lineweaver (2004) han indicado que el origen hipertermófilo de la vida debe “revisitarse”. Consideraciones geoquímicas del Arcaico (Ver 4.4), unidas a la posibilidad de síntesis de aminoácidos y péptidos en condiciones hipertermófilas, a la estabilización por sal del RNA/DNA a estas temperaturas y a la “fuerte” correlación existente entre temperatura de crecimiento máxima ($T_{\text{máx}}$) y distancia filogenética LUCA-hipertermófilos del rRNA (longitud de la rama), están en favor de un origen caliente de LUCA. La hipótesis del reactor hidrotermal postula que LUCA emergió no en los humeros negros (demasiado calientes) sino en los asociados a un gradiente térmico de 20-110° C (Ver 6.3.1.II.C y 7.5). El que LUCA se formara en un posible ambiente hidrotermal submarino no significa que el origen de la vida tuviera lugar a esas temperaturas. Y viceversa.

Los resultados contradictorios se pueden unificar en un cuadro coherente si se emplean análisis filogénicos basados en modelos de velocidad evolutiva no homogénea (B. Boussau *et al.*, 2008). Según estos autores:

- a) Un LUCA mesofílico originó en una primera fase unos antepasados termofílicos de B y A/E, que, posteriormente, se hicieron menos termotolerantes.
- b) La adaptación convergente a altas temperaturas probablemente se debió a un cambio climático (provocado por impactos meteoríticos) y/o a la transición de un genoma de RNA a otro de DNA mucho más estable.

7.3. MUNDO DE LAS RNP

En 7.2.1 se ha visto que la vida (mantenimiento, replicación, evolucionabilidad) de LUCA se caracterizaba por el predominio del RNA y las proteínas. A esta fase de la biogénesis se la denomina mundo de las ribonucleoproteínas (mundo RNP). En él ya existían moléculas funcionalmente equivalentes a los RNA (RNA genómico, mRNA, rRNA y tRNA) y a las proteínas actuales, lo que implica necesariamente la operación de algún tipo de código genético.

Los protagonistas del mundo del RNA son las ribozimas (replicasas y demás) y los del mundo actual son las proteínas (y, por supuesto, el DNA) ya que todos los tipos de RNA y el DNA requieren enzimas. La síntesis de proteínas (traducción) necesita plantillas de RNA, enzimas y un sistema de codificación. J.H. Campbell (1991) ha indicado que es probable que el aparato de la traducción (ribosoma del

mundo del RNP) derive del aparato de la replicación (replisoma del mundo RNA). Esta exaptación (reasignación de función) está siendo investigada (Ver 7.3.2).

7.3.1. CÓDIGO GENÉTICO

I. CONCEPTO

Sean dos alfabetos $C=\{c_1, c_2, \dots, c_\lambda\}$ y $A=\{a_1, a_2, \dots, a_\lambda\}$ y el conjunto $O=C \times A$ de todos los pares ordenados $c_i \rightarrow a_j$. Un código es cualquiera de los $\lambda!$ subconjuntos $S_\pi=\{c_i \rightarrow a_{\pi(i)}\}$ de O . El código genético (Cuadro 7.3) es el diccionario o “agente bi-lingüe” que permite traducir el espacio químico formado por un alfabeto de cuatro símbolos (las bases nucleotídicas) a otro de veinte (los aminoácidos proteicos).

Cuadro 7.3. El código genético estándar (canónico) actual.

Consideraciones teóricas (G. Gamow, 1954) y experimentales (análisis genético de los mutantes rII del fago T4, realizados por F. Crick *et al.* en 1961) permitieron delimitar la naturaleza del código genético. Los equipos de M. Nirenberg, G. Khorana y S. Ochoa (1961-1965) dilucidaron el código genético empleando métodos enzimáticos, químicos y mixtos.

Los puntos más importantes son:

- Los codones son tripletes de bases: tres bases sucesivas del mensajero ($H_m = 3 \times 1,99 = 5,97$ bit) codifican un aa ($H_m = 4,32$ bit) y puesto que hay 4^3 codones y 20 aa, se trata de un código degenerado (redundante): un aa puede estar determinado por más de un codón.
- Los codones no están imbricados. Las 3 bases de un triplete no se solapan con las del anterior ni con las del posterior y, por tanto, no imponen restricciones a las posibles secuencias de aminoácidos.
- Hay codones de iniciación (AUG) y terminación (UAA, UAG y UGA) de mensaje.
- Aunque el código genético estándar actual no es universal, existen razones fundadas para considerar que las desviaciones son adquisiciones secundarias (G. Weberndorfer *et al.*, 2003). Se puede representar por una matriz de $4 \times 4 \times 4$ (Tabla 7.5 A) con simetría puntual familia-no familia y axial codon-anticodon (Tabla 7.5 B).

Tabla 7.5. Código genético estándar con símbolos de tres y una letra para los aa (A). Esquema de T. Wilhelm y S. Nikolajewa (2004) basado en las purinas (1) y pirimidinas (0) y los elementos de simetría puntual y axial (B). Los codones fuertes y débiles tienen seis y cuatro puentes de hidrógeno.

						Código	Codones fuertes	Codones mixtos	Codones débiles
5'	U	C	A	G	U 3'				
U	Phe	Ser	Tyr	Cys	U	000	CC _U ^C (Pro)	CU _U ^C (Leu)	UC _U ^C (Ser)
U	Phe (F)	Ser (S)	Tyr (Y)	Cys (C)	C	001	CC _A ^G (Pro)	CU _A ^G (Leu)	UC _A ^G (Ser)
U	Leu	Ser (S)	Stop	Stop	A	100	GC _U ^C (Ala)	GU _U ^C (Val)	AC _U ^C (Thr)
U	Leu (L)	Ser	Stop	Trp (W)	G	101	GC _A ^G (Ala)	GU _A ^G (Val)	AC _A ^G (Thr)
C	Leu	Pro	His (H)	Arg	U	010	CG _U ^C (Arg)	CA _U ^C (His)	UG _U ^C (Cys)
C	Leu	Pro	His (H)	Arg	C				
C	Leu (L)	Pro (P)	Gln (Q)	Arg (R)	A				
C	Leu	Pro	Gln (Q)	Arg	G				
A	Ile	Thr	Asn (N)	Ser (S)	U	011	CG _A ^G (Arg)	CA _A ^G (Gln)	UG _A ^G (Trp)
A	Ile (I)	Thr (T)	Asn (N)	Ser (S)	C				
A	Ile	Thr	Lys (K)	Arg (R)	A				
A	Met (M)	Thr	Lys	Arg	G				
G	Val	Ala	Asp (D)	Gly	U	110	GG _U ^C (Gly)	GA _U ^C (Asp)	AG _U ^C (Ser)
G	Val	Ala	Asp (D)	Gly	C				
G	Val (V)	Ala (A)	Glu (E)	Gly (G)	A				
G	Val	Ala	Glu (E)	Gly	G				
						111	GG _A ^G (Gly)	GA _A ^G (Glu)	AG _A ^G (Arg)

A)

B)

e) Tiene una estructura de bloques (o jerárquica) que mueve a pensar que ha sido optimizado.

i) Los tripletes que codifican el mismo aminoácido se disponen en bloques (con excepción de Ser) que sólo discrepan en la tercera posición (con las excepciones de Arg y Leu).

ii) Los tripletes relacionados tienden a asignar aminoácidos parecidos.

iii) La primera, segunda y tercera posiciones de los tripletes están correlacionadas con las rutas biosintéticas, propiedades hidropáticas y tamaño de los aminoácidos.

iv) El 70, el 4 y el 0 % de las mutaciones puntuales en la 3ª, 1ª y 2ª posiciones son sinónimas.

El código genético tiene tres características sobresalientes:

a) Es óptimo en economía y minimización de errores (S.J. Freeland *et al.*, 2000) como se indica en el Cuadro 7.4.

Cuadro 7.4. Minimización de los errores informáticos en Biología.

La teoría de la comunicación de Shannon contiene dos teoremas:

a) Existe un código óptimo para canales ideales que permite transmitir con la mayor eficacia posible.

b) La transmisión por canales no ideales se puede maximizar protegiendo los mensajes contra el ruido. La protección se consigue empleando códigos con pequeña redundancia.

En Biología existen varios procesos relacionados con la redundancia: degeneración del código, diploidía del genoma, mecanismos de reparación y homología de las secuencias proteínicas (H.P. Yockey, 1974). El punto importante aquí es que el mensaje original debe incorporar un contenido de información redundante $H(X|Y)$ para corregir los errores. La cantidad real de información transmitida es $R=H(X)-H(X|Y)$. En Biología es más apropiado considerar $p(j|i)$ y $H(Y|X)$. La probabilidad condicional gobierna la transición del codón i al resto j . Sabiendo que el teorema de Bayes afirma $p(i|j)=p(i)p(j|i)/p(j)$, se puede escribir:

$$R = H(X) - H(Y|X) - \sum_{i,j} p(i)p(j|i) \log_2 p(j|i) \quad (7.1)$$

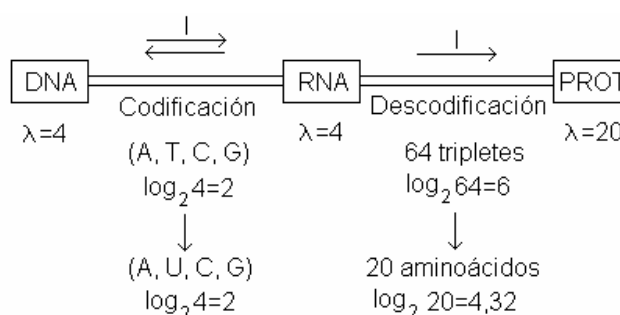
H.P. Yockey ha indicado que el tercer término de la ecuación (7.1) es típicamente biológico ya que, al contrario de lo que ocurre en sistemas de telecomunicación, se recurre a un código degenerado. Se pueden considerar los casos de la Tabla 7.6.

Tabla 7.6. Elementos de la ecuación (7.1) para un canal sin ruido [$H(Y|X)=0$], $p_i=1/20=0,05$ y diversos p_i .

ELEMENTOS DE (7.1)	CÓDIGO COMPLETO $p_i=1/64$	C. SIN TERMINAC. $p_i=1/61$	C. SIN TERMINAC. NI CGX $p_i=1/57$
$H(X)$ (bit x codón ⁻¹)	6	5,931	5,833
3 ^{er} término (bit x codón ⁻¹)	1,782	1,792	1,680
R (bit x resto ⁻¹)	4,218	4,139	4,153

“El PCBM no es una propiedad fundamental de la química de nucleótidos y aminoácidos sino una propiedad matemática de los sistemas de computación (procesadores de información) con códigos redundantes” (H.P. Yockey, 2005). Los alfabetos del genoma y del proteoma no son isomórficos porque tienen distintas entropías de Shannon ($\log_2 64 \approx 6$ y $\log_2 20 \approx 4,32$). ¡La transferencia de información desde las proteínas al RNA es físicamente imposible! porque no se disipa energía ni se genera entropía de Boltzmann (Fig. 7.6).

Figura 7.6. Comunicación y Dogma Central.



Podría pensarse que esta idea descarta la hipótesis “mundo de la primacía de las proteínas”. No obstante, un código de dobletes nucleotídicos es isomórfico con un código de dieciséis aminoácidos y un hipotético código no degenerado proteína-pro-

teína también podría haber funcionado. R.S. Root-Bernstein (1983) ha propuesto una teoría sobre la replicación de proteínas basada en dos elementos fundamentales: una polimerasa de proteínas (proteasa actuando en condiciones apropiadas) y emparejamiento de los grupos R de los restos de una cadena β y los grupos R de los aminoácidos complementarios. Además, los priones (Cuadro 6.4) son proteínas “mutadas” susceptibles en cierto sentido de “replicarse y transmitirse”.

b) No ha podido seleccionarse de entre los posibles con las mismas propiedades (6 codones para Leu, Ser, Arg; 4 para Ala, Val, Pro, Thr y Gly; etc.) ya que su número sería (H.P. Yockey, 2005):

$$C(n,k) = n!/(r_1! r_2! \dots r_k!) = 64!/(6!)^3(4!)^5(3!)(2!)^9 = 1,4 \times 10^{70}$$

mientras que el tiempo disponible es 0,2 Ma ($=6,3 \times 10^{15}$ s). Éste es una estimación del tiempo transcurrido entre la formación del océano (-4 Ga) y la época de los primeros registros fósiles (-3,8 Ga). Es claramente improbable que se ensayaran $2,22 \times 10^{57}$ códigos por segundo. El número total de posibles códigos con al menos un codón por aminoácido y una señal de stop es muchísimo mayor (V.R.Chechetkin, 2003):

$$\sum {}^{64}C_{n_1, n_2, \dots, n_{21}} = 21^{64} - 21 \times 20^{64} = 10^{84}$$

T.H. Jukes (1965) ha propuesto que el código actual evolucionó a partir de un código de dobletes.

c) Su simetría es un indicio de que opera un principio de conservación aunque su significado físico no sea evidente (V.A. Gusev y D. Schulze-Makuch, 2004). Ello indica que no es un accidente congelado sino una necesidad matemática. Un código de dobletes es la matriz resultante del producto del vector columna \mathbf{V} por el vector fila \mathbf{V}^T :

$$\begin{pmatrix} C \\ G \\ U \\ A \end{pmatrix} (C G U A) = \begin{pmatrix} CC & CG & CU & CA \\ GC & GG & GU & GA \\ UC & UG & UU & UA \\ AC & AG & AU & AA \end{pmatrix}$$

y el código de tripletes es el producto de esta matriz un vector anterior.

P. Schimmel y L. Ribas de Pouplana (1999) han preguntado “¿Qué puede ser más fundamental que el código para comprender los orígenes de la vida? ¿Porqué el código genético es cuaternario y tiene tripletes (4^3) redundantes e imbricados y no es binario con sextupletes (2^6) o quintupletes (2^5) imbricados. La estructura del código genético estándar ha sido determinada por las propiedades físico-químicas de los aminoácidos (G. Gamow, 1954) o por sus rutas biosintéticas (J. Wong, 1975) y es resistente a los errores de traducción (C. Woese, 1965) y a las mutaciones puntuales (C.J. Epstein, 1966).

II. ORIGEN

La bibliografía sobre el origen del código genético es apabullante. Se han propuesto multitud de teorías, la mayoría de las cuales tratan de la evolución más que del origen. Explicar el origen del código genético es muy difícil (¿imposible?) porque hay que compaginar primitivismo (es compartido por los tres Dominios) y complejidad (requiere interacciones muy específicas entre aminoácidos y secuencias nucleotídicas que sólo pueden garantizar otras muchas macromoléculas). En la Tabla 7.7. se resu-

men las explicaciones y teorías. Todas podrían ser correctas (M. Yarus *et al.*, 2005; J. Wong, 2005) porque el código es “trifronte” (R.D. Knight *et al.*, 1999).

Tabla 7.7. Explicaciones (A) y teorías sobre el código genético (B).

A) EXPLICACIONES (J. Wong, 2005)

HIPÓTESIS	ENUNCIADO
Accidente congelado (F.H.C. Crick, 1968). Hipótesis nula.	El código quedó fijado en el antepasado común.
Minimización de errores (T.M. Sonneborn, 1965)	Aminoácidos parecidos tienen codones similares.
Estereoquímico (S.R. Pelc, 1965)	Interacciones aminoácidos-anticodones/codones.
Biosíntesis de los aminoácidos (T.H. Jukes, 1973)	El código refleja las rutas sintéticas aminoacídicas.
Expansión de codones (M. Eigen y P. Schuster, 1978)	El número de codones ha ido aumentando.

B) TEORÍAS (R.D. Knight *et al.*, 1999, H.Seligman y G.N. Amzallag, 2002).

TEORÍA	PROPOSICIÓN	INCONVENIENTES
Físico-Química C. Woese <i>et al.</i> (1966)	Asignación debida a nexos específicos (interacciones) entre los aminoácidos y los oligo(tri)nucleótidos.	El tallo aceptor de los tRNA no tiene relación directa con los anticodones.
Coevolución/Historia J. Wong (1975)	Paralelismo entre la elaboración del código y las rutas metabólicas de los aminoácidos.	También hay paralelismos para otros códigos. Las rutas han de tener pasos energéticamente desfavorables.
Selección/Adaptación S.J. Freeland y L.D. Hurst (1988)	Minimización del impacto fenotípico de los errores. Integración por transferencias horizontales.	Optimización global improbable debido al enorme número de permutaciones posibles.

J. Wong (2005, 2007) ha estimado que las contribuciones relativas de los determinantes de la asignación de codones es Biosíntesis de aminoácidos: Minimización de errores: Interacciones estereoquímicas = $4 \times 10^7 : 10^2 : 1$.

Cuadro 7.5. Código genético y selección del tamaño óptimo.

La idoneidad W de un riboorganismo, para una velocidad de descomposición D dada, consta de dos factores: $W=AQ$. A es la velocidad de reproducción y Q es la fidelidad de copia.

a) A es un componente químico que depende de la eficacia metabólica, una función que aumenta subesponencialmente con el número de metabolitos y monómeros N , y

b) Q es un componente informático, que, para un tamaño de genoma de longitud v dada, disminuye esponencialmente al aumentar el tamaño de código.

E. Szathmáry (1992) fue uno de los primeros autores que estudió el tamaño (número de pares de bases N) óptimo del código genético. Sus resultados, que concuerdan con otros más recientes, se pueden resumir así:

a) Para ausencia de mecanismos reparadores, W tiene un máximo para $N=2$ (tanto para $v=10^4$ como para $v=10^5$ a 25 y 75°C).

b) En presencia de mecanismos reparadores, el máximo siempre es para $N>2$. En el caso de $v=10^4$ y 25°C, el máximo se da para $N=5$.

La aplicación de la teoría de la codificación ha permitido a D.A. MacDónaill (2003) concluir que el código canónico ($U/T=A$ y $C \equiv G$) es uno de los dos óptimos posibles de la misma dimensión. Mediante experimentos de simulación, P.P. Gardner *et al.* (2003) han deducido que para fidelidad de copia baja, el código canónico de cuatro letras es más idóneo que los de dos, seis y ocho letras, pero para fidelidad de copia alta, los códigos de seis letras superan a los de cuatro.

Hay indicios formales (Cuadro 7.5) y filogénicos (Cuadro 7.6) de que el código genético es una reliquia del mundo RNA.

Cuadro 7.6. Código genético y análisis filogénico de los adaptadores.

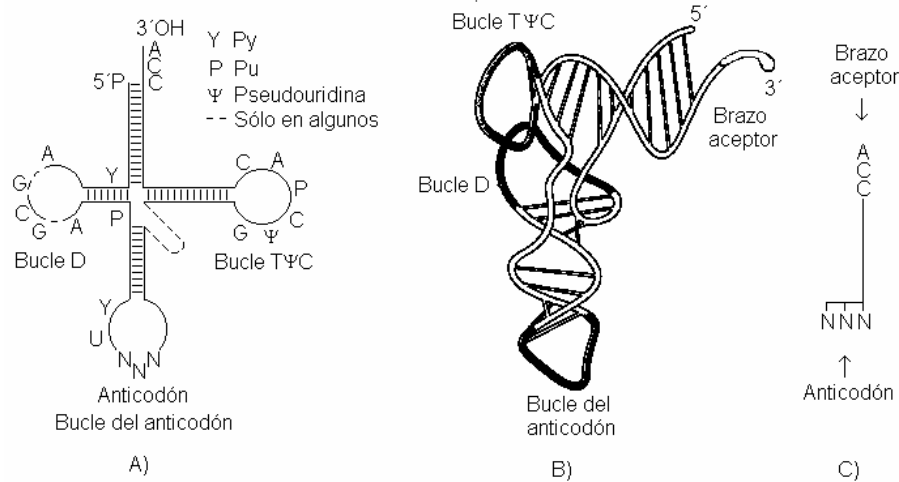
Como se comenta en el Cuadro 7.8, el código genético traduce secuencias de ácidos nucleicos a proteínas a través de adaptadores llamados RNA transferentes (tRNA) y aminoacil-tRNA-sintetasas (aaRS).

A) tRNA

Los ácidos nucleicos transferentes constan de unos 80 nucleótidos (alguno de los cuales son poco corrientes) que, por emparejamientos intramoleculares, forman estructuras secundarias en hoja trébol (Fig. 7.7 A). Los cuatro brazos se pliegan en dos dominios, el tallo de la minihélice (brazo aceptor y bucle T Ψ C) y el tallo del anticodón (bucles D y del anticodón) y adoptan en el espacio una estructura con aspecto de L (Fig. 7.7 B). La minihélice contiene una secuencia 3'-ACC y los determinantes de la aminoacilación (de 1 a 3 pb más la base discriminadora D) que constituyen un código operativo o "segundo código" (C. de Duve, 1988). Formando ángulo recto con la minihélice se encuentra el dominio del anticodón conteniendo un triplete complementario a uno de los codones con sentido del mRNA ("primer código" o código genético). El análisis filogenético parece indicar que éste deriva del operativo.

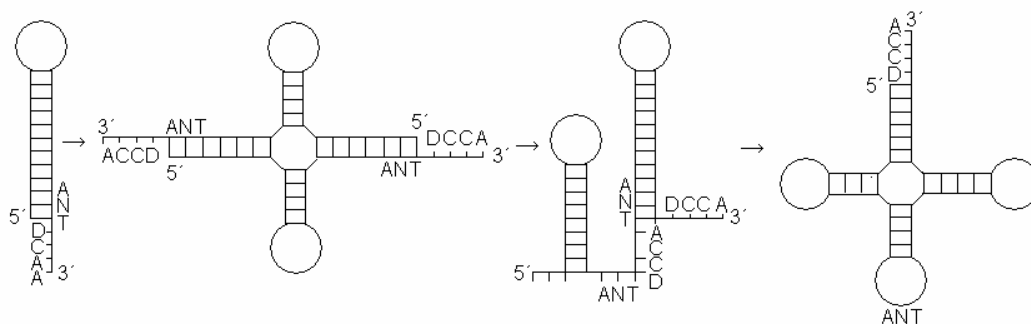
Ya que los dos dominios se unen a distintos RNA del ribosoma (rRNA; Ver Cuadro 7.8) resulta lógico pensar que tienen diferentes orígenes. N. Maizels y A.M Weiner (1987) propusieron la hipótesis del etiquetado genómico según la cual los pre tRNA eran los promotores 3' del RNA genómico. Como el dominio del anticodón no es reconocido por algunas aaRS II (Ver más adelante), la minihélice debe ser el dominio más primitivo.

Figura 7.7. Estructuras secundaria general (A) y terciaria del tRNA^{Phe} (B). Representación simplificada (C).



J.J. Hopfield (1978) adelantó que las horquillas de RNA podrían ser los precursores del tRNA. La duplicación de la secuencia codificadora de una horquilla habría originado una estructura cruciforme que, por soldadura, produciría una una horquilla doble. La redistribución de los emparejamientos de ésta conduciría al tRNA como se indica en la Fig. 7.8 (M. di Giulio, 2004).

Figura 7.8. Origen del tRNA (ANT= anticodon).



B) aaRS

La aminoacilación específica de los tRNA (activación) es ejecutada por "segundos adaptadores" de sorprendente diversidad (en bacterias hay 20 tipos distintos -una por aminoácido- de una o varias cadenas y Mr de 10^5 - $2,5 \times 10^5$ Da) llamadas aaRS. Estas proteínas plantean una paradoja ya que los aa-tRNA preceden a la traducción pero éstos no son posibles sin el concurso de aaRS. Este círculo vicioso sólo puede romperse si se acepta que las primitivas aaRS eran ribozimas.

Las aaRS cometen errores de discriminación del orden de 10^{-4} y reconocen a sus tRNA por el sitio activo (codón operativo), por el anticodón o por ambos dominios. El análisis filogenético ha establecido que el dominio más antiguo interacciona con la minihélice del tRNA y que el más reciente lo hace en muchos casos con el dominio del anticodón. Las secuencias del dominio catalítico de las veinte aaRS bacterianas permite agruparlas en dos clases (I y II) de diez miembros (G. Eriani *et al.*, 1990). Por otra parte, las propiedades físico-químicas de los

grupos R de los aminoácidos (tamaño, polaridad, tendencia a formar giros, hélices α u hojas β) también permiten agruparlos en dos clases (I y II) de diez miembros (Tabla 7.8). Los de la clase I tienen grupos R grandes, hidrófobos y con tendencia a formar hélices α u hojas β . Los de la clase II tienen grupos R pequeños, polares y con tendencia a formar giros (confieren compacidad a las estructuras terciarias resultantes).

Tabla 7.8. Clases físico-químicas de aminoácidos.

PROPIEDADES	CLASE I	CLASE II
Hidrofobia	Ile, Leu, Met, Trp, Val	Ala, Phe, Pro
Hidrofilia	Cys, Gln, Tyr	Asn, Gly, Ser, Thr
Acidez	Glu	Asp
Basicidad	Arg	Lys, His

G. Eriani *et al.* (1995) han observado que las aaRS de la clase I y II tienen preferencia, respectivamente, por los aminoácidos cognados de las clases I y II. Un caso notable es la Lys-RS. En la mayoría de los organismos es de la clase II pero en algunos casos es de la clase I. El análisis filogenético de tRNA^{Lys} de bacterias y arqueas sugiere el mismo origen. Por consiguiente, el tRNA^{Lys} es anterior a Lys-RS I y II (L. Ribas de Pouplana *et al.*, 1998).

Es posible que al principio cada tRNA fuese reconocido por dos aaRS (de las clases I y II) y que cada uno de los aminoácidos primitivos tuvieran asignados varios codones. Al incorporarse nuevos aminoácidos se hizo necesaria la evolución de más tRNA y aaRS y la redistribución de codones y clases. A.R. Cavalcanti *et al.* (2004) y A. Patel (2005) han propuesto la teoría de que los aminoácidos de la clase II (excepto Lys) pueden codificarse por dobletes. La aparición de nuevos aminoácidos (clase I) y la duplicación y divergencia de los tRNA y aaRS dio paso al conjunto actual de veinte aminoácidos codificados por tripletes.

K. Vetsigian *et al.* (2006) han mostrado por simulación que una intensa transferencia horizontal entre poblaciones con diferentes códigos (durante la fase *progenota*) puede producir un código universal óptimo.

III. EVOLUCIÓN

La complejidad de las rutas biosintéticas de los aminoácidos y del contenido relativo CG de los tripletes han llevado a L. Klipcan y M. Safo (2004) a proponer la evolución del código que se representa en la Tabla 7.9.

Tabla 7.9. Evolución del código genético según Klipcan y Safo.

GENERACIONES	AMINOÁCIDOS			
1 ^a	UA	GS	D	E
1 ^a + 2 ^a	UA	GS	NDT	EQP
1 ^a + 2 ^a + 3 ^a	LUA	FYWHGSC	MKNDTI	EQPR

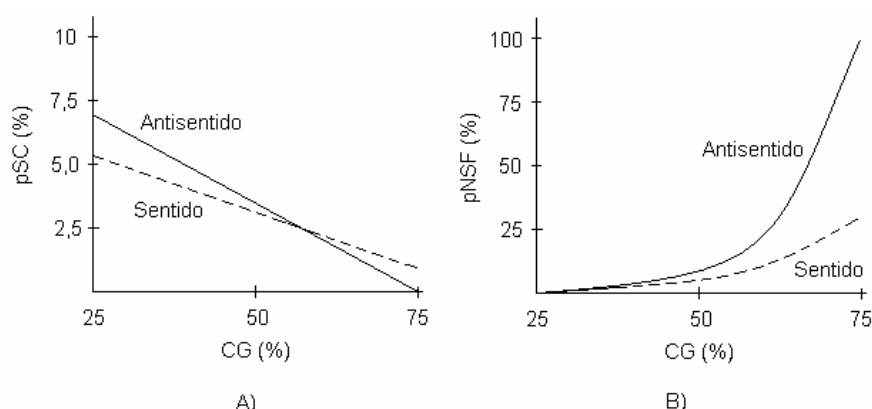
K. Ikehara *et al.* (2002) y T. Oba *et al.* (2005) han propuesto la teoría del mundo de las proteínas GADV (=Gly, Ala, Asp, Val), para explicar los orígenes de los genes, las proteínas y del código genético partiendo del análisis genómico y de los requisitos químico-estructurales de las proteínas globulares (Cuadro 7.7).

Cuadro 7.7. Teoría de Ikehara y Oba.

La variación del contenido CG de siete genomas de procariotas oscila enormemente (desde 65,6 % en *M. tuberculosis* hasta 28,2 % en *B. burgdorferi*) mientras que los índices que determinan las propiedades de las proteínas globulares (hidropaticidad, acidez/basicidad y tendencia a formar hélices α , hojas β y giros) codificadas por ellos son prácticamente invariantes. Las probabilidades de que aparezcan codones de parada (pSC) o marcos de no parada (pNSF) en las cadenas con sentido (+) y antisentido (-) dependen del contenido GC (Fig. 7.9).

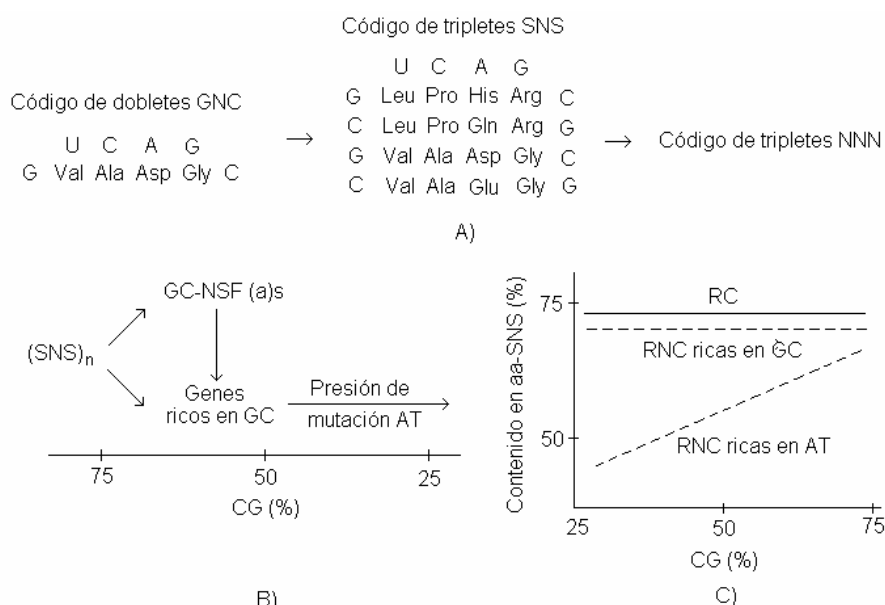
El campo creador de nuevos genes es el marco de no parada rico en GC de la cadena antisentido, es decir, GC-NSF(a). En el límite de riqueza GC, las secuencias GC-NSF(a) tienden a ser repeticiones (SNS)_n, donde S es G o C y N cualquiera de las cuatro bases. Las proteínas globulares codificadas por los hipotéticos genes (SNS)_n tienen diez aminoácidos [Leu (L), Val (V), Pro (P), Ala (A), His (H), Gln (Q), Asp (D), Glu (E), Arg (R) y Gly (G)].

Figura 7.9. Dependencia de las probabilidades de aparición de un codón de parada (A) y de un marco de no parada (B) del contenido GC de un gen.



Es muy poco probable que el código de tripletes SNS correspondiente surgiera “de golpe”. Resulta lógico suponer que debió existir un código anterior de dobletes GNC que determinara cuatro aminoácidos: [Gly (G), Ala (A), Asp (D) y Val (V)] y produjera proteínas GADV. La composición de estas proteínas es la más sencilla que permite formar estructuras tridimensionales imprescindibles para la vida.

Figura 7.10. Evolución del código genético según la teoría de K. Ikehara *et al.* (A, B) y predicciones (C). RC y RNC son regiones conservadas y no conservadas.



En la Fig. 7.10 se representan el origen y evolución del código genético según el mundo de las proteínas GADV. La presión de selección AT llevaría al código estándar actual. El análisis de las regiones conservadas y no conservadas de las proteínas GyrA, RelA/SpoT y otras se ajusta a las predicciones de la teoría (Fig. 7.10 C).

A.S. Novozhilov *et al.* (2007) han simulado la evolución por el paisaje de idoneidades (Ver Cuadro 1.9) de cuatro clases de códigos, aleatorios (r), aleatorios más robustos que el estándar (R), r optimizados (o) y R optimizados (O), con la la misma estructura en bloques y el mismo grado de degeneración que el código estándar. Robustez significa aquí resistencia a los errores de traducción. Sus resultados más importantes son:

a) El paisaje adaptativo de los códigos es extremadamente rugoso y cualquier punto inicial tomado al azar (código) tiende a su propio óptimo local.

- b) El código estándar puede optimizarse fácilmente a partir de r.
- c) La optimización de r produce trayectorias que conducen a la misma robusted del código estándar pero éste alcanza su óptimo con menor número de pasos.
- d) El código estándar está más cerca de su óptimo local que la mayoría de r con niveles similares de robustez.
- e) El código estándar se parece más a los códigos o y R y menos a los O y r. El código resultante de la minimización del código estándar está cerca de los códigos o.

Los autores han llegado a la conclusión de que el código estándar está a medio camino de la cumbre de su pico local, que es bastante mediocre en comparación con la idoneidad que pueden tener otros códigos. Parece razonable suponer que su evolución es un compromiso entre la selección positiva de hacerlo resistente a los errores de traducción y la selección negativa de modificarlo (accidente congelado).

7.3.2. TRADUCCIÓN

La traducción procariota actual (Cuadro 7.8) es el proceso celular básico más complejo (hay implicados casi docientos biopolímeros) y uno de los más caros desde el punto de vista energético (por cada resto de la cadena naciente se consumen unos 25 kJ mol^{-1}).

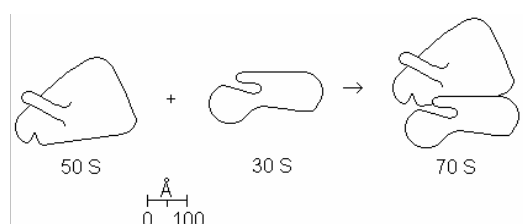
Cuadro 7.8. Traducción actual.

Los ribosomas son los intérpretes que descodifican el mRNA y lo recodifican en proteínas funcionales. R. Garrett (1999) ha indicado que un ribosoma es probablemente la máquina dinámica más sofisticada jamás diseñada. Ha transcurrido medio siglo de investigaciones desde que fueron descubiertos (G. Palade, 1953) y se comenzó a reconstituirlos a partir de preparaciones purificadas (M. Nomura, 1968) hasta la determinación radiocristalográfica de su estructura tridimensional con una resolución de 5 \AA (M.M. Yusupov *et al.*, 2001). Sus detalles difieren en procariotas y eucariotas (citósol, mitocondrias y cloroplastos). En la Tabla 7.10 se resume la constitución molecular de los ribosomas citosólicos. La mayoría de los componentes proteicos son activos y móviles y se llaman factores de traducción.

Tabla 7.10. Constitución molecular de los ribosomas citosólicos.

CARACTERÍSTICAS	PROCARIOTAS (70 S)	EUCARIOTAS (80 S)
Número por célula	$1,5 \times 10^4$	10^6
Masa molecular (Da)	$2,8 \times 10^6$	$4,5 \times 10^6$
Subunidad mayor (LSU)		
S	50	60
RNA (b)	3.000 y 120	5.000, 160 y 120
Proteínas (11-41 kDa)	34 polipéptidos	50 polipéptidos
Subunidad menor (SSU)		
S	30	40
RNA (b)	1.500	2.000
Proteínas (8-61 kDa)	21 polipéptidos	33 polipéptidos

Figura 7.11. Macroconformación de los ribosomas 70 S.



En la Fig. 7.11 se muestra la macroconformación de los ribosomas 70 S. En la subunidad 30 S se halla el

centro descodificador (DS) donde interaccionan los codones del mRNA y los anticodones de los tRNA. En la subunidad 50 S se ha localizado el centro de la peptidil-transferasa (PTC) que forma los enlaces peptídicos. Aunque un ribosoma tiene tamaño para albergar una treintena de tripletes del mRNA, presenta tres *loci* llamados de expulsión (E), peptídico (P) y aminoacilo (A) en los que se alojan, en un momento dado, tres de sus codones (H.J. Rheinberger et al., 1981) y dos factores de elongación, uno que posiciona los aa-tRNA (EF-Tu) y otro que los transloca (EF-G) a lo largo del mRNA.

En la traducción se acoplan transpeptidación y translocación y se pueden considerar cuatro fases reguladas por los factores de traducción.

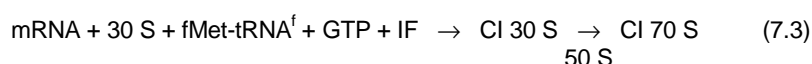
I. ACTIVACIÓN DE LOS AA

Un aminoácido cualquiera aa_x es activado por ATP y reacciona con el tRNA^x correspondiente para formar en dos pasos el aminoacil-tRNA gracias a su correspondiente aaRS:



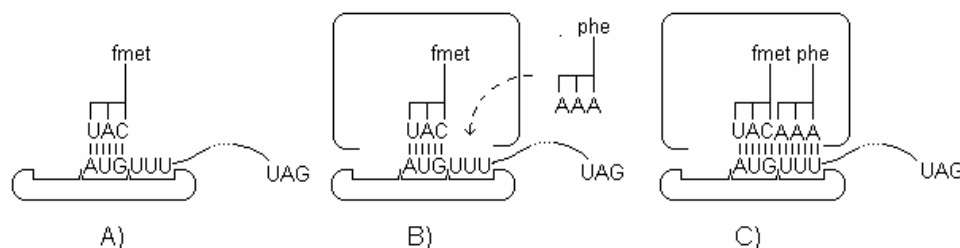
II. FORMACIÓN DE LOS CI 30 y 70 S

Denominando fMet-tRNA^f al aminoacil-tRNA iniciador e IF a los factores de iniciación, la formación de los complejos de iniciación (CI) se puede representar por la ecuación:



Al formarse el CI 30 S, el codón iniciador AUG se sitúa en el *locus* P y sus tres bases sólo podrán emparejarse con las del anticodón complementario. Sólo hay dos tRNA con dicho anticodón, pero por hallarse proximalmente a la secuencia de reconocimiento del mensajero, prima la unión del fMet-tRNA^f en lugar del Met-tRNA^m (Fig. 7.12 A).

Figura 7.12. Formación de CI 30 S (A) y CI 70 S (B) y primera ocupación de los *loci* P y A (C).



III. CICLO DE ELONGACIÓN

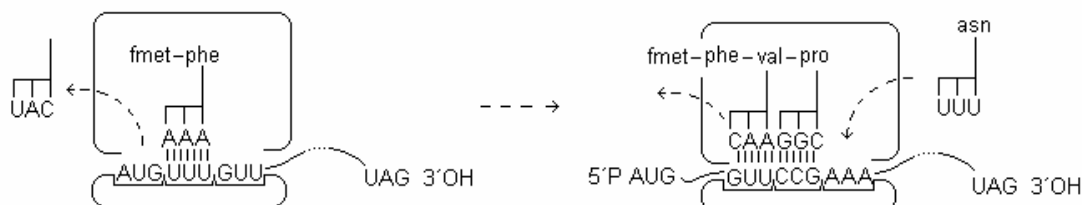
Se pueden diferenciar los siguientes procesos:

a) El aminoacil-tRNA que tenga el anticodón complementario al del codón que se halle en ese momento en el *locus* A podrá interaccionar con él y cuando los dos *loci* estén ocupados con sus respectivos tRNA, se establece un enlace peptídico gracias a la peptidiltransferasa (¡una ribozima!):



b) El tRNA^f abandona el lugar P, el ribosoma avanza un codón en la dirección 5' → 3' y el dipeptidil-tRNA_x se traslada al *locus* P gracias al factor de elongación EF-Tu.

Figura 7.13. Elongación.



c) Al quedar vacío el *locus* A, podrá ser ocupado por el aminoacil-tRNA que tenga el anticodón complementario al codón del mRNA que se halla ahora en dicho lugar. Cuando nuevamente quedan ocupados los dos *loci* se forma otro enlace peptídico según la siguiente reacción:



El ribosoma procederá tantas veces como codones con sentido tenga el mRNA. La velocidad de síntesis es mucho mayor en procariotas (unos veinte restos por segundo) que en eucariotas.

IV. TERMINACIÓN

Cuando el *locus* A llega a un codón stop, como no hay ningún tRNA cuyo anticodón pueda emparejarse con él, los factores de liberación activan la peptidil-transferasa y se hidroliza el enlace éster entre el polipéptido naciente y el último tRNA.

En la síntesis de proteínas de *E. coli* hay implicados unos 200 genes pero W. Szaflarski y K.H. Nierhaus (2007) han indicado que una maquinaria simplificada podría constar de unos 140 (Tabla 7.11).

Tabla 7.11. Estimación del número de genes necesarios para la traducción.

COMPONENTES	PROCARIOTAS	CÉLULA MÍNIMA
Proteínas ribosómicas	55	40
rRNA	3	2
tRNA	42	21
Modificación del tRNA	?	20
aaRS	20	20
Factores de traducción	11	6
Energía y síntesis de algunos aa	?	30

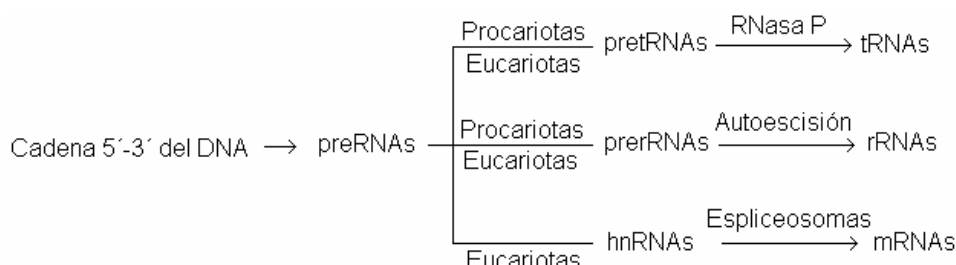
El primitivo aparato tuvo que ser mucho más sencillo que el actual. C.R. Woese (2001) ha definido los supuestos jalones del origen y evolución de la traducción:

- El aparato original se basaba en interacciones RNA-RNA.
- Su esencia permanece en el aparato moderno.
- Las proteínas han facilitado y refinado los pasos clave.

I. PROTAGONISTAS

Los actores del mundo RNP son el RNA (genómico y ribozimas) y las proteínas. Como las ribozimas son capaces de catalizar los pasos fundamentales de la traducción es muy posible que la síntesis de proteínas comenzara en el mundo del RNA. Actualmente sólo hay RNA genómico en algunos virus y los tres tipos de RNA celulares implicados en la traducción se forman por procesamiento de transcritos primarios o preRNA (Fig. 7.14) en los que intervienen ribozimas.

Figura 7.14. Maduración de los RNAs actuales.



J. Maynard Smith y E. Szathmáry (1995) han sugerido que las ribozimas mejorarían su actividad, diversidad y especificidad con la presencia de cofactores aminoacídicos o peptídicos.

A) tmRNA genómico y ribozimas con actividad RNasa P

D. Evans *et al.* (2006) han indicado que la RNasa P se halla en la interfase que separa el mundo del RNA del mundo de las proteínas. La RNasa P es la enzima ribonucleoproteica que madura el tRNA en las células de los tres Dominios. Los pre tRNA sufren una endoscisión y se forma el extremo 5' apropiado para interaccionar con los aminoácidos. La RNasa P de bacterias consta de un RNA de 350-400 nucleótidos y una proteína básica de unos 14 kDa. En las arqueas y eucariotas hay otras proteínas adicionales. En condiciones *in vitro* (elevada fuerza iónica), la subunidad ribonucleica de las bacterias y algunas arqueas no requiere la presencia del(os) componente(s) proteico(s) para ejercer la actividad endonucleolítica, lo que indica que la actividad se debe al RNA. Una riboRNasa P podría haber generado pre tRNA y pre mRNA por escisión del tmRNA genómico. Si se considera que éste es la cadena -, el mRNA derivaría de la forma intermediaria (cadena +) de la replicación (D.S. Stevenson, 2002).

B) Ribozimas con actividad aaRS

Experimentalmente se ha demostrado que algunos RNA pequeños pueden catalizar la aminoacilación y peptidilación de RNA. Es posible que estas ribozimas fueran los precursores de las aaRS (L. Ribas de Pouplana y P. Schimmel, 2000).

C) Ribosomas

El origen del ribosoma tiene que ver con el rRNA 23S ya que sus dos funciones principales (elección del aa apropiado y transpeptidación) son ejecutadas por esta molécula. Además, desde el punto de vista estructural, dicho RNA forma el core del orgánulo mientras que la mayoría de las proteínas son periféricas. Dado que el core tiene una secuencia muy conservada en los tres Dominios, el análisis filogénico no permite deducir la emergencia del ribosoma. Sin embargo, el estudio de la estructura terciaria aporta algunos indicios. Se han estudiado diferentes tipos de interacciones: interproteínicas, inter e intrarribonucleínicas e intersubunitarias.

a) Los mapas de reconstitución de los ribosomas actuales han permitido distribuir las proteínas ribosómicas en cuatro grupos. El primero está formado por las que interaccionan directamente con el rRNA y facilitan, secuencialmente, el autoensamblaje de los tres restantes. El orden es totalmente consistente con la antigüedad deducida por los estudios filogénicos. Es probable que el autoensamblaje recapitule la historia evolutiva del ribosoma.

b) El rRNA 23 S de *E. coli* se compone de 2.427 restos nucleotídicos que se pliegan en una estructura secundaria con seis dominios (I-VI). Aunque la resolución no permite aún identificar los contactos 23 S-16 S (que posibilitan la interacción ribosoma-tRNA), el dominio V de 477 restos, responsable de la actividad peptidil transferasa, presenta 36 interacciones de largo alcance (entre dos o más bases de diferentes subdominios) por lo que es probable que sea la región más antigua del ribosoma (J. Hury *et al.*, 2006).

c) K. Bokov y V. Steinberg (2009) han usado las interacciones A-minor para deducir la evolución del ribosoma. Dicho tipo de interacción es una disposición estructural frecuente de los RNA que consiste en un empaquetamiento entre dos tipos de elementos: una pila de nucleótidos desapareados (predominantemente A) y una minihélice. Resulta sorprendente que el dominio V presente un patrón muy específico, ya que casi siempre una de sus minihélices interacciona con una pila preteneciente a uno de los dominios restantes. La desmantelación sistemática del ribosoma por eliminación de elementos permite asignar un orden evolutivo ya que sólo la sustracción de los más antiguos comprometerá la integridad de los restantes. Estos autores han deducido una jerarquía de doce niveles cuya base es PTC.

d) T.F. Smith *et al.* (2008) han estudiado la proteínas ribosómicas (SSU/LSU) de *Bacteria* (24/34), *Archaea* (28/40) y *Eukarya* (32/46) y los contactos proteína-rRNA. Sólo son homólogas 15/19 y las alineaciones permiten definir segmentos universales (B+A+E) y parciales (B, A y A+E). DS establece contactos con los segmentos universales B+A+E pero PTC sólo contacta con los segmentos específicos de B o A. Un segmento del RNA que abarca todo el PTC es autoplegable, cosa que no ocurre con el DS (que requiere proteínas para que se pliegue adecuadamente).

II. ORIGEN Y EVOLUCIÓN

No es una licencia literaria considerar que la historia evolutiva de la traducción es el periodo barroco de la biogénesis. H. F. Noller (2004) ha indicado que la traducción, surgida para mejorar la versatilidad funcional del mundo del RNA, acabó derrochándolo (por la ruta tortuosa de la exaptación).

Todos los resultados anteriores permiten deducir que los primitivos ribosomas (prototorribosomas) estaban formados por RNA y eran obligatoriamente complejos porque tenían que acoplar transpeptidación y translocación. K.H. Gordon (1995) ha propuesto la teoría de que los prototorribosomas constaban del equivalente ribosómico de LSU (con la actividad peptidiltransferasa) en el que había un acoplamiento de la replicación y la traducción:

- i) Una ribozima replicaba el RNA ligando por transesterificación tripletes anticodónicos escindidos de los tRNA.
- ii) Otra ribozima traducía el RNA por transpeptidación. Probablemente sintetizaba oligopéptidos aleatorios.

Más tarde aparecería la subunidad pequeña y la función descodificadora asociada. Los componentes proteínicos se añadirían después (P.B. Moore y T.A. Steitz, 2002). En la Tabla 7.12 se resume la historia evolutiva del ribosoma.

Tabla 7.12. Evolución del ribosoma (Resumida de G.E. Fox y A.H. Naik, 2004).

MUNDOS	FASES	ACONTECIMIENTOS
RNA	Primitiva	Minihélices, 50S, tRNA, Comienzo de la codificación
	Avanzada	30S, Secuencias peptídicas
RNP	Primitiva	Síntesis más rápida y precisa
	Avanzada	Proteínas complejas
DNA		Ribosoma moderno

Un LUCA de rRNA 16S debió poseer la maquinaria de la transcripción-traducción (G.E. Fox y A.K. Naik, 2004) y un nexo que uniera ambas podría ser un tmRNA. W.R. Taylor (2006) ha propuesto la hipótesis de que la RNA replicasa del mundo RNA era dimérica y que su función replicativa original fue “usurpada” por la traduccional del mundo RNP.

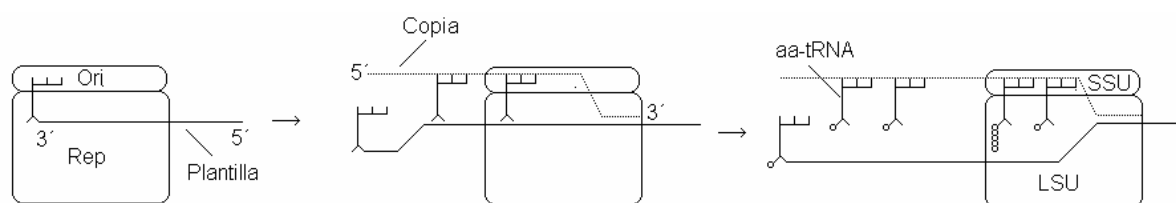
En el Cuadro 7.9 se resumen las teorías más recientes sobre la traducción.

Cuadro 7.9. Teorías sobre la traducción.

A) TEORÍA DE YAKHNIN

Según A.V. Yakhnin (2007) la traducción surgió con el propósito de impedir que, durante la replicación del RNA genómico del mundo del RNA, la plantilla y su copia formaran un dúplex (Fig. 7.15).

Figura 7.15. Evolución del riborreplisoma heterodimérico.



Se basa en dos proposiciones anteriores:

- a) Evolución replisoma → ribosoma (J.H. Campbell, 1991)
- b) El tRNA deriva del tmRNA genómico (N. Maizels y A.M Weiner, 1987)

La replicación del RNA genómico se llevaba a cabo por un riborreplisoma heterodimérico. La subunidad Ori reconocía el extremo 3' (el promotor de una secuencia capaz de actuar como proto tRNA). La subunidad catalítica Rep fabricaba la copia complementaria. Para que la plantilla y su complemento no formaran dúplex, los proto tRNA se ligaban a la cadena naciente y actuaban como palancas moleculares.

Ori evolucionó a SSU y comenzó a emplear aa-tRNA y Rep evolucionó a LSU y comenzó a acoplar la transeptidación con la translocación. La desacilación recambiaba los proto tRNA y los péptidos aleatorios (no codificados) se descartaban una vez terminada la replicación.

B) TEORÍA DE WOLF y KOONIN

Y.I. Wolf y E.V. Koonin (2007) han propuesto una teoría que considera la evolución de un conjunto de cooperadores egoístas habitando los compartimentos del modelo del reactor hidrotermal alcalino (Ver 6.3.1.II.C y 7.5). Parte del postulado de que los aminoácidos abióticos se unen a ribozimas y potencian sus capacidades de catálisis y de evolucionabilidad. Las fases fundamentales son:

- 1) Una ribozima R_L (predecesora de LSU) desarrolla una actividad péptidoligasa.
- 2) Evolución de un conjunto de proto tRNA capaces de unir aminoácidos activados.
- 3) Aparición de una ribozima R_S (predecesora de SSU) capaz de unirse eficazmente a los proto aa-tRNA.
- 4) Unión de R_L y R_S (protorribosoma) y desarrollo de la facultad de usar RNA exógenos como plantillas para ensamblar oligopéptidos codificados.
- 5) Emergencia de la translocación en el protorribosoma con la posibilidad de síntesis de péptidos cada vez mas largos.

7.4. MUNDO DEL DNA

El RNA (monocatenario) es una molécula inestable y una protocélula de RNA de cierta complejidad no es probable que prosperara aunque una buena parte de su genoma codificara la maquinaria dedicada a reparar las frecuentes lesiones espontáneas. Un genoma de RNA bicatenario es mucho más estable, permite reparar las lesiones y potenciaría la transición al mundo actual del DNA.

El DNA presenta mejor capacidad de codificación que el RNA:

- a) Carece de 2'-OH y experimenta menos reacciones químicas.
- b) C se desamina espontáneamente a U y una enzima reparadora no puede discriminar si esta U es original o no. Una secuencia que tenga T en vez de U es la solución.

Aunque el mundo del DNA requiere la aparición de nuevas actividades (Tabla 7.13), una vez que se dispusiera de 2'-dRDP y dTMP no es imposible pensar que las replicasas preexistentes podrían haberse encargado del resto.

Tabla 7.13. Requisitos mínimos para el mundo del DNA.

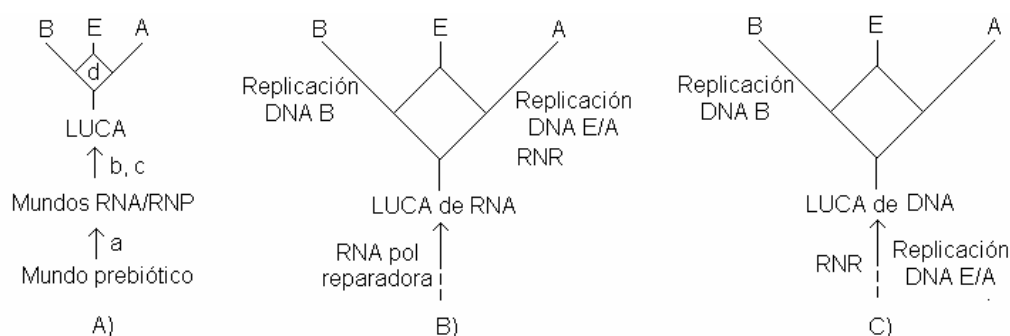
ACTIVIDAD	FUNCIÓN
Ribonucleótido reductasa	Convertir RDP en 2'-dRDP
Timidilato sintasa	Convertir dUMP en dTMP
Retrotranscriptasa	Transcribir RNA en DNA
DNA polimerasa	Replicar DNA
RNA polimerasa dependiente de DNA	Transcribir mRNA

7.4.1. ORIGEN

El origen del DNA es otra de las grandes cuestiones. A. M. Poole y D.T. Logan (2005) han discutido los posibles escenarios de su aparición (Fig. 7.16 A).

a) En el mundo prebiótico. Aunque hasta la fecha no se ha logrado fabricar prebióticamente 2'-dRDP, no cabe descartar esta posibilidad. También podría haber ocurrido la polimerización. La mayoría de los autores no conceden crédito a este origen.

Figura 7.16. Posibles orígenes del DNA (A) y naturalezas del genoma de LUCA (B,C).



b, c) En los mundos RNA/RNP. La inversión de la reacción de la desoxirriboaldolasa de la ruta de salvamento ($2'\text{-dRMP} \rightarrow \text{gliceraldehido-3-fosfato} + \text{acetaldehído}$) es energéticamente favorable y podría haber producido 2'-dRDP sin necesidad de que hubiera ribonucleótido reductasas (RNR). Sin embargo, las células sintetizan los desoxirribonucleótidos a partir de ribonucleótidos. Estas reacciones son menos favorecidas termodinámicamente y requieren ribonucleótido reductasas (RNR), enzimas de tres clases (Tabla 7.14) cuyas estructuras tridimensionales, catálisis y regulación alostérica son muy similares (y, por tanto, comparten un origen común). Hay varios argumentos en favor de que la clase ancestral es la III (P. Nordlund y P. Reichard, 2006). En ambos escenarios LUCA podría haber tenido un genoma de DNA.

Tabla 7.14. Tipos de ribonucleósido difosfato reductasas (RNR).

CLASE	SUBUNIDADES	CARACTERÍSTICAS
I	NrdAB o NrdEF	Aerobiosis, Centro Fe-O-Fe
II	NrdJ	Aerobiosis/Anaerobiosis
II	NrdD y NrdG	Anaerobiosis, Centro 4Fe-4S

d) Después de LUCA. Dado que el aparato de la replicación de *Bacteria* no es homólogo al de *Archaea/Eucarya* (la replicación del DNA ha evolucionado dos veces) se ha pensado que LUCA podría haber tenido un genoma de RNA. La inestabilidad de un genoma de RNA podría haberse aliviado con la evolución de una RNA polimerasa con capacidad de reparación.

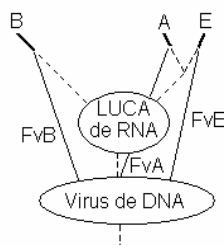
P. Forterre (2005) ha propuesto la hipótesis del origen vírico del DNA. Según este autor, en el mundo del RNA se pueden diferenciar dos eras. En la primera existía una biosfera formada por diversos linajes de células de RNA con metabolismos capaces de fabricar los precursores del RNA y membranas junto con la maquinaria energética asociada. La emergencia de protorribosomas y el establecimiento de un código genético primitivo inauguró la segunda era o mundo de las RNP. En él la biosfera

estaba constituida por diversos linajes de células de RNA con maquinarias de síntesis de proteínas de eficacia muy variada. Es imaginable que las células que poseyeran maquinarias sintéticas poco eficaces vivieran como endosimbiontes en hospedadores con las maquinarias más eficaces. Al poderse aprovechar de éstas, renunciarían a las suyas propias y acabarían convirtiéndose en virus de RNA.

Estos virus “inventaron” el DNA para protegerse de las RNAsas de las células hospedadoras. El escenario más sencillo consiste en suponer que un virus de RNA monocatenario con una forma replicativa bicatenaria RNA-RNA se transformara en un virus de DNA monocatenario con una forma replicativa bicatenaria RNA-DNA. Es probable que en alguno de éstos apareciera una actividad DNA polimerasa dependiente de DNA que hiciera posible la fabricación de DNA bicatenario. En una primera fase, éste se replicaría asimétricamente (primero una cadena y luego otra). Posteriormente, surgió la compleja maquinaria de la replicación simétrica (helicasa, primasa, DNA polimerasas, etc.). El paso final implicaría una transferencia del DNA bicatenario (y del complejo replicativo simétrico) de un virus de DNA a una célula de RNA. Primeramente el virus de DNA pudo integrar en su genoma genes celulares previamente retrotranscritos. Al agrandarse el genoma vírico ya no pudo acomodarse en la cápsida y al perder los genes codificadores de ésta y los relacionados con la infección se convirtió en un plásmido. Posteriormente se sustituiría el antiguo genoma celular de RNA por el DNA plasmídico de superior idoneidad. En algún momento se produciría la transición DNA U a DNA T. P.

P. Forterre también ha propuesto la hipótesis “tres virus-tres Dominios”: *Bacteria*, *Archaea* y *Eukarya* se formaron por transferencias génicas de virus de DNA a tres linajes de LUCA de RNA distintos (Fig. 7.17). Esta hipótesis es compatible con el escenario de la Fig.7.16 B.

Figura 7.17. Hipótesis tres virus-tres Dominios. Fv es virus fundador.



El descubrimiento del mimivirus parásito de *Acanthamoeba* (B. La Scola *et al.*, 2003) y la secuenciación de su genoma ha desdibujado la frontera entre virus y células. Su cápsida icosaédrica es del mismo tamaño que *Mycoplasma*. Se ha estimado que su genoma (1,2 Mb, algo más pequeño que el de los procariotas holótrofos) tiene 1.262 genes, de los que sólo 300 son homólogos, bien exclusivos de otros virus grandes de DNA (NCLDV) bien exclusivos de células. Muchos de ellos codifican chaperonas y proteínas relacionadas con la traducción y la síntesis de aminoácidos y la reparación del DNA. E.V. Koonin (2005) ha indicado que poco más puede decirse hasta que no se estudien los 900 genes restantes.

7.4.2. EVOLUCIÓN

En el DNA se han optimizado mediante compromisos propiedades antagónicas ya que no puede ser ni muy estable ni muy inestable. Para que cumpla sus fun-

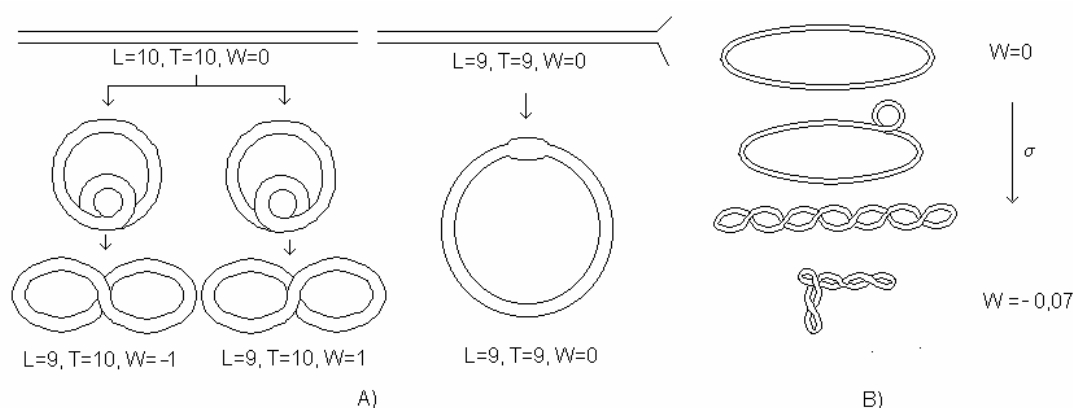
ciones debe tener una topología adecuada (Cuadro 7.10) y ser susceptible de reparación en caso de lesiones graves.

Cuadro 7.10. Topología del DNA.

La duplohélice es una estructura muy flexible y sus parámetros moleculares exactos dependen de la secuencia local y del entorno (proteínas de unión, sales y T). Una molécula larga de DNA forma un ovillo aleatorio. Sólo los segmentos de menos de 150 b (50 nm) resisten las fuerzas brownianas y son lo bastante rígidos para permanecer rectos. Por encima de este límite, llamado longitud de persistencia térmica (A), la longitud efectiva (L_E) es menor que la total (L_T). Se tiene $L_E = (AL_T)^{1/2}$.

Los dúplex lineales tienen los extremos libres y las dos cadenas pueden enroscarse más o menos para acomodarse al ambiente (y a los agentes intercalantes). El acomodo de los dúplex circulares implica una torsión del eje de simetría llamada superenrollamiento en la que se eliminan vueltas de hélice. La forma de un dúplex queda especificada por tres parámetros, uno topológico y dos geométricos (Fig. 7.18 A).

Figura 7.18. A) Topología de la duplohélice. B) Superenrollamiento ("enzarcillamiento") negativo.



a) Índice de enlace (*linking number*), L . Número de veces (vueltas) que una cadena envuelve o ciñe en sentido dextrógiro a la otra. Es el responsable físico del superenrollamiento. Siempre que no se produzcan roturas en las cadenas, es un parámetro invariante. Así, para un DNA B de n pares de bases $L = 0,09615 n$. Dos moléculas de DNA que únicamente difieran en el número de enlace se llaman topoisómeros y su interconversión implica la rotura de una o las dos cadenas, un proceso realizado por las topoisomerasas.

b) Índice de giro (*twisting number*), T . Grado de helicoidicidad del dúplex (compresión-estiramiento) de las espiras. Los giros dextrógiros y levógiros se consideran positivos y negativos.

c) Índice de enroscamiento o superenrollamiento (*writhing o winding number*), W . Número de vueltas del eje de simetría del dúplex. Las vueltas pueden darse sobre el propio eje (superhélices trenzadas o plectonémicas) o sobre un eje externo (superhélices toroidales o paranémicas).

Se verifica $L = W + T$. Como L es invariante para un dúplex dado, un aumento del giro ΔT en un sentido produce un aumento del superenrollamiento ΔW en sentido contrario, es decir, $\Delta T = -\Delta W$. Los superenrollamientos dextrógiros y levógiros son negativos y positivos. El superenrollamiento (negativo y positivo) compacta más o menos los dúplex (Fig. 7.18 B). Cuando no hay superenrollamiento ($W = 0$), el eje del dúplex está contenido en un plano y se habla de forma relajada. Entonces $L_0 = T$. La compactación de un dúplex se mide por la densidad de superenrollamiento $\sigma = (L - L_0)/L_0$.

a) El superenrollamiento negativo o desenrollamiento ($W < 0$ y $L < L_0$) facilita la separación de las hebras del dúplex y promueve los procesos bioquímicos dependientes del DNA (replicación, transcripción, etc.)

b) El superenrollamiento positivo ($W > 0$ y $L > L_0$) dificulta la separación de las hebras e impide la fusión (desnaturalización) del dúplex.

Los DNA naturales deben tener topologías idóneas que permitan desempeñar sus funciones biológicas sin que se produzca desnaturalización. Las isomerizaciones pertinentes son catalizadas por topoisomerasas. Los superenrollamientos negativos de los mesófilos se deben a topoisomerasas de tipo I (monoméricas), que producen un corte en una hebra, y de tipo II o girasas (multiméricas y dependientes del ATP), que producen cortes en las dos hebras, y, después de producirse el reajuste, se sueldan. Los hipertermófilos requieren superenrollamientos positivos que son ejecutados por la girasa reversa.

Todos los mesófilos de los tres Dominios tienen DNA y superenrollamientos negativos con ΔL comprendidos entre -0,07 y -0,05 debido a la acción de topoisomerasas I y II e histonas u otras proteínas de unión al DNA. Las arqueas hipertermófilas

mófilas tienen ΔL comprendidos entre -0,006 y +0,03. Los superenrollamientos positivos son una adaptación a la elevada temperatura y están catalizados por la girasa reversa (Rgy). Puesto que esta enzima también se encuentra en las bacterias hipertermófilas, se ha pensado que LUCA podría haber sido hipertermófilo aunque también podría haber habido una transferencia horizontal desde *Archaea* a *Eubacteria* (P. López-García, 1999). El gen *Rgy* es una fusión del de la helicasa y la topoisomerasa I y esta combinación no pudo tener lugar antes de que evolucionaran ambas enzimas no hipertermófilas (P. Forterre, 1996).

Se ha demostrado que el DNA se despurina y desamina 3.000 veces más rápidamente a 100 que a 37°C. J. DiRuggiero *et al.* (1999) han revisado los mecanismos de estabilización y reparación en *Archaea* y han considerado que recuerdan a los que operaban en el antecesor común. Entre los mecanismos pasivos se encuentran el contenido C+G, Rgy y las proteínas de unión. El contenido C+G genómico no está correlacionado con la temperatura de crecimiento, pero ésta sí lo está con los contenidos C+G de los rRNA y tRNA. En las arqueas existen enzimas que reparan lesiones de una cadena (fotoliasa y O⁶-alquilguanina-DNA transferasa) o las dos (proteínas homólogas a RecA y flapendonucleasa-1). La reparación por recombinación es frecuente porque se han encontrado hasta quince copias del cromosoma!

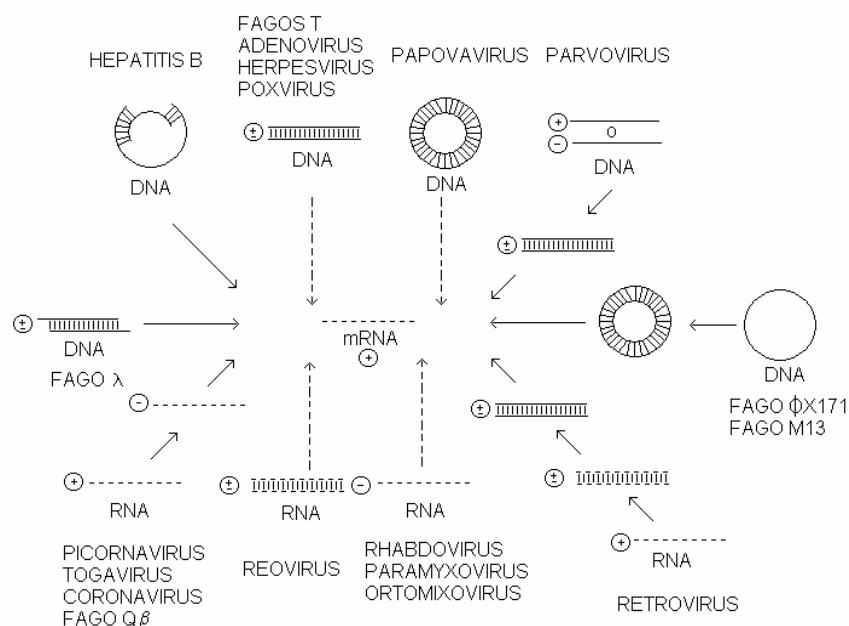
7.5. MUNDO DE LOS VIRUS

Los virus (Cuadro 7.11) y elementos relacionados (plásmidos y transposones) son los sistemas biológicos más abundantes y los principales agentes evolutivos (por actuar como vectores HGT). Acompañan a todos los tipos de células y se comportan como parásitos/simbiontes intracelulares a nivel genético (ciclos lítico/lisogénico).

Cuadro 7.11. Diversidad de los virus.

Los genomas víricos pueden ser de DNA o RNA, mono o bicatenarios (completos e incompletos) y circulares o lineales (simples o segmentados) y su tamaño abarca varios órdenes de magnitud. En franco contraste con las células, poseen ciclos genéticos enormemente variados (Fig. 7.19).

Figura 7.19. Ciclos genéticos de los virus.



Algunos pueden aprovecharse de las DNA y RNA pol de los hospedadores para llevar a cabo la replicación y transcripción, pero otros codifican enzimas especiales. Los virus de RNA necesitan replicasas para replicar su genoma. Los que tienen un genoma que puede actuar de mRNA se llaman virus de RNA + y los que tienen un genoma de RNA- deben codificar una transcriptasa que fabrique mRNA. Los retrovirus [tumoraes como el del sarcoma de Rous (RSV) y el de la inmunodeficiencia humana (HIV-1)] tienen genomas de RNA + que no actúan de mRNA sino que sirven de plantilla para fabricar DNA con una enzima llamada retrotranscriptasa.

Tradicionalmente se han propuesto dos teorías sobre el origen vírico:

a) Origen prebiótico (F. d'Herelle, 1922; J.B.S. Haldane, 1928). Los virus han de ser anteriores a las células dado que son sistemas más sencillos. Esta teoría tiene que explicar porqué todos los virus actuales requieren hospedadores.

b) Origen celular (S. Luria y J.E. Darnell Jr., 1967). Los virus son sistemas escapados de las células que se han simplificado. Esta teoría tiene que explicar porqué existen genes “marcadores” de virus (Ver más adelante).

El análisis filogénico de las proteínas víricas ha establecido que hay tres grandes clases de genes víricos: generales (homólogos en virus y células), específicos de virus (compartidos por virus relacionados) y marcadores del “estado” vírico (compartidos por virus distantes). Las proteínas codificadas por los genes marcadores se refieren a la cápsida (JRC), a la replicación del DNA (helicasa de las superfamilias 2 y 3, primasa arqueoeucariota y endonucleasa iniciadora de la replicación en círculo rodante) o del RNA (retrotranscriptasa) y al empaquetamiento (ATPasas). Dejando a un lado la posibilidad de que los genes marcadores constituyan un artefacto taxonómico, hay dos alternativas:

a) Origen monofilético. Los genes marcadores derivan del último antepasado universal de los virus (LUCAV).

b) Origen polifilético. Los genes marcadores se pueden explicar por HGT.

Como se ha indicado en 7.4.1, P. Forterre ha propuesto una teoría coevolutiva polifilética de virus y células a partir de un LUCA de RNA (hipótesis tres virus-tres Dominios) y la “invención” del DNA por los virus para protegerse de las RNAsas de los ribositos. E.V. Koonin y V.V. Dolja (2006) y E.V. Koonin *et al.* (2006) han criticado algunos de los puntos de la teoría de Forterre.

i) Un genoma de RNA no es la solución óptima de complejidad y estabilidad exigida por una célula mínima. La ploidía de un ribosito tendría que ser impresionante ($\approx 10^{30} \approx T_m \text{ de RNA}$) para que su genoma segregara con precisión.

ii) En los linajes celulares tendrían que encontrarse los genes marcadores víricos.

iii) La explicación más sencilla de la dicotomía procariota/eucariota es que los eucariotas surgieron por endosimbiosis entre bacterias y arqueas.

E.V. Koonin *et al.* (2006) han propuesto el modelo mundo de los virus que integra los enfoques descendente y ascendente de la biogénesis. Según esta visión, virus y células coevolucionaron en dos fases o crisoles.

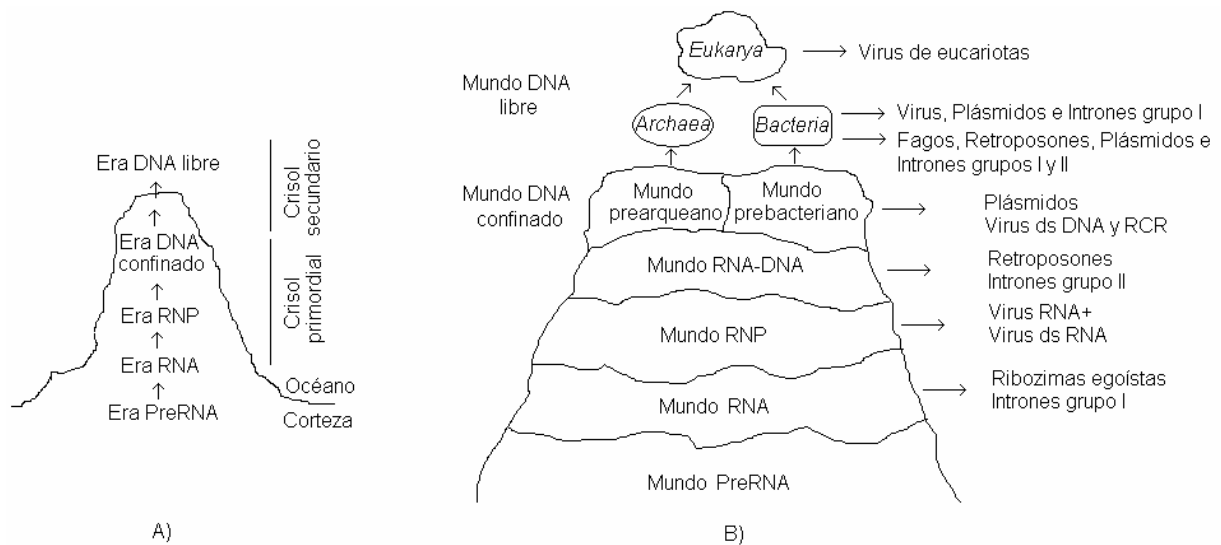
A) CRISOL PRIMORDIAL

Las clases principales de virus y elementos genéticos relacionados de los procariotas (virus de RNA+, retroposones y algunos virus de DNA) emergieron de un antiguo pool genético donde la mezcla y emparejamiento de las secuencias de RNA estaban muy extendidas. Estas poblaciones habitaban los compartimentos de greigita de los montículos del modelo del reactor hidrotermal alcalino (Ver 6.3.1.II.C y 7.3.2.II). Esta primitiva fase vírica probablemente también abarcaba un LUCA acelular.

a) Inicialmente todas las secuencias de RNA eran completamente egoístas y no había distinción entre los elementos parásitos prevíricos y los elementos “cooperantes egoístas” precelulares.

b) Los parásitos tendrían mucha movilidad entre los compartimentos. Muchos conjuntos cooperantes también albergarían elementos parásitos que desviarían los recursos en beneficio de su replicación. Serían frecuentes, por tanto, las epidemias devastadoras que arruinarían cualquier evolución de la mayoría de los compartimentos.

Figura 7.20. Montículo del reactor alcalino (A) y mundo de los virus (B).



c) La separación entre parásitos y cooperantes llegaría a establecerse cuando en un compartimento ocupado por un cooperante egoísta se produjera el ligamiento de las secuencias codificadoras de la replicación con las de otras funciones accesorias que propiciarán estrategias más sedentarias.

d) La población de parásitos sería muy heterogénea y comprendería desde genomas muy simples (viroides con una unidad de replicación mínima) hasta otros más complejos que pudieran codificar funciones auxiliares facilitadoras de la replicación y de la estabilización y la transferencia entre compartimentos (encapsulación).

e) Cuando en la población de cooperantes emergieran agentes víricos atemperados y mecanismos de defensa basados en el RNA de interferencia, la supervivencia de las primeras formas celulares podría estar garantizada.

B) CRISOL SECUNDARIO

Las relaciones filogénicas entre los genomas víricos de pro y eucariotas son muy complejas y no es posible trazar nexos verticales entre unos y otros. Por ello se piensa que la célula eucariota surgió de extensos mezclado y emparejamiento de un pool genético secundario formado por virus y células procariotas. La teoría de la endosimbiosis propone como punto de partida de la eucariogénesis la absorción de una α -proteobacteria por una arquea metanogénica para producir una célula mitocondriada anaeróbica (W. Martin y M. Muller, 1998). Esta apasionante teoría queda fuera del tema de la biogénesis.

8. CÓMO IV. MODELOS FILOGÉNICOS II. METABOLISMO

8.1. INTRODUCCIÓN

El metabolismo (Cuadro 8.1) es el conjunto de reacciones químicas autorreguladas necesario para mantener las funciones de la vida (en una célula humana puede haber 3.300 reacciones). Como han indicado E. Szathmáry y J. Maynard Smith (1997), las células no son replicadores sino reproductores, esto es, no se multiplican por copiado (replicación) sino por desarrollo. Un reproductor conteniendo un replicador de DNA con las instrucciones necesarias se desarrolla y madura a través del metabolismo, una propiedad cinética de los sistemas abiertos alejados del equilibrio que requiere disipación de energía. Según A. Moreno Bergareche y K. Ruiz-Mirazo (1999) en el origen y evolución del metabolismo hay que considerar:

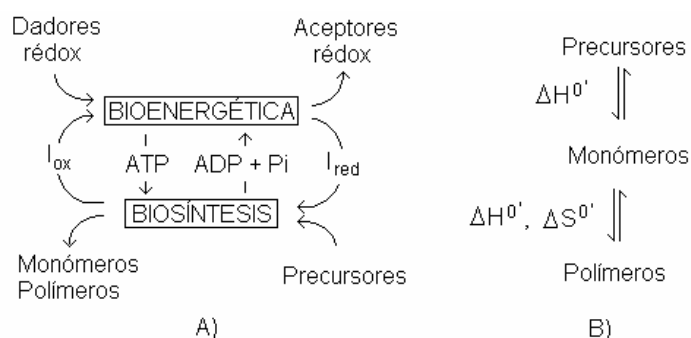
- Formación de estructuras disipativas químicas dependientes de las condiciones de contorno externas.
- Coordinación de los acoplamientos exergónicos/endergónicos para que dichas estructuras puedan construir sus propias condiciones de contorno.
- Individualización de esta organización para que pueda operar la selección.

Cuadro 8.1. Metabolismo

A) CONCEPTO

El término metabolismo, propuesto por T. Schwann (1839), procede de un vocablo griego que significa cambio (en alemán *Stoffwechsel* es cambio de materia) y designa la telaraña de reacciones enzimáticas celulares. Se trata de una red cinética de enorme complejidad que inevitablemente recuerda el plano de una gran ciudad con sus avenidas, calles, callejas, gloriets y plazas por las que fluye el enjambre de metabolitos que proporciona a las células la energía libre (ATP y poder reductor, I_{red}) y las biomoléculas imprescindibles para fabricar sus estructuras. Estos dos aspectos se denominan bioenergética y biosíntesis (Fig. 8.1 A)

Figura 8.1. Aspectos del metabolismo (A). Principales contribuciones termodinámicas (B).



Las rutas metabólicas son reacciones enzimáticas consecutivas de topología lineal, ramificada o cíclica en las que los sustratos se convierten en productos a través de intermediarios inestables. El recambio de los metabolitos se mide por la vida media o tiempo que tarda en transformarse o cederse de un orgánulo a otro la mitad de la cantidad total que hay en un elemento de volumen o *pool* (reserva o fuente). Para una reacción de primer orden se cumple:

$$t_{1/2} = P \ln 2/v \quad (8.1)$$

siendo P el tamaño del *pool* ($M g^{-1}$) y v la velocidad de transformación o cesión ($M min^{-1} g^{-1}$).

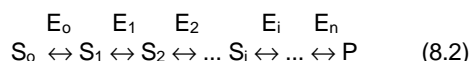
En las reacciones metabólicas no hay subproductos (la transformación de un metabolito en otro se efectúa con un rendimiento del 100 %). La mayoría de las etapas de una vía están cerca del equilibrio pero existen puntos de control con etapas lentas e irreversibles, generalmente al comienzo y en las ramificaciones, que determinan la

dirección y velocidad del flujo. Para conocer la estructura cinética de una ruta metabólica hay que identificar los tres tipos posibles de reacciones que la componen:

- El paso generador de flujo. Es la única reacción de no equilibrio con sustrato saturante.
- Los pasos que proporcionan direccionalidad. Son reacciones de no equilibrio sin sustrato saturante.
- Las reacciones cercanas al equilibrio.

Las etapas de no equilibrio (la velocidad del componente inverso es mucho menor que la del directo) se descubren porque los valores de la relación de acción de masas (Γ) obtenidos *in vivo* discrepan de los de la constante de equilibrio (K_{eq}) calculados u obtenidos *in vitro* y la razón de desequilibrio $\rho = \Gamma/K_{eq} < 1$. El paso determinante del flujo se identifica porque además de ser de no equilibrio, la K_M de la enzima correspondiente es mucho menor que la concentración de sustrato *in vivo*. Las reacciones alejadas del equilibrio están catalizadas por enzimas alostéricas cuyos activadores son los precursores del metabolito que transforman (efectores externos) y sus inhibidores son los productos finales de la ruta (*feed-back*).

Una ruta metabólica lineal se puede representar por el siguiente esquema:



en el que en cada paso hay que considerar difusión, unión y catálisis [$E_i + S_i \leftrightarrow E_i \cdots S_i \leftrightarrow E_i S_i \leftrightarrow E_i + P_i$]. Aunque su flujo metabólico es una función de las enzimas que la componen:

$$J_M = -d[S_0]/dt = d[S_n]/dt = f(\Sigma E_i) \quad (8.3)$$

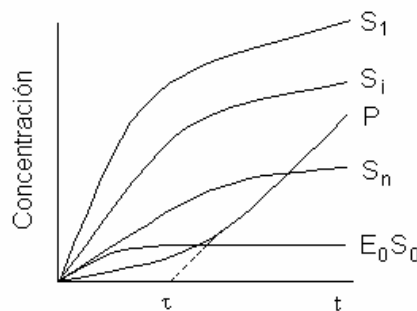
la teoría del control del flujo (H. Kacser y J.A. Burns, 1979) permite hallar el coeficiente de control de la enzima más significativa. Este parámetro es la variación del flujo con respecto a la variación de una de las enzimas de la ruta: $C_{E_i}^J = (\partial J/J)/(\partial E_i/E_i)$. Para una ruta lineal se cumple $\Sigma C_{E_i}^J = 1$.

Cada reacción metabólica tiene dos mecanismos químicos distintos:

- El mecanismo estequiométrico es la transformación real de sustratos en productos (rotura/formación de enlaces). Algunos mecanismos son más rápidos que otros y por tal motivo se habla de catálisis estequiométrica. El cebador de una ruta cíclica juega un papel de catalizador.
- El mecanismo catalítico da cuenta del aumento de velocidad que proporciona la presencia del catalizador.

El flujo restringido de sustratos y productos de los complejos multienzimáticos anfibólicos se llama canalización metabólica y es una propiedad importante de los sistemas químicos de reacción-difusión. El tiempo de latencia (τ) de una ruta es el necesario para que las concentraciones de los intermediarios y de los complejos ES alcancen un estado estacionario local (Fig. 8.2).

Figura 8.2. Cinética de estado estacionario de una ruta metabólica lineal.



Ya que:

- El tiempo de latencia de la ruta es la suma de los tiempos de latencia de todos sus pasos ($\tau_R = \tau_D + \tau_k$),
- Cada término tiene un componente de difusión y otro cinético ($\tau_i = \tau_D + \tau_k$) y
- El 40 % de las reservas difusibles está unido a estructuras intracelulares (abigarramiento molecular), puede haber situaciones en las que $\tau_D \leq \tau_k$ y, por tanto, la canalización tiene ventajas selectivas.

Los primeros estudios del metabolismo fueron reduccionistas pero a partir de los años 70 del siglo pasado, el metabolismo empezó a considerarse desde una perspectiva sistémica. La vida no se basa en una mera colección de reacciones catalizadas por otra colección de enzimas más o menos independientes. Las enzimas también son productos y la distinción entre catalizadores y metabolitos es más arbitraria de lo que pudiera parecer.

B) REGULACIÓN

La regulación cinética del metabolismo puede llevarse a efecto por modificación de alguno de los cuatro factores que afectan a la velocidad de una reacción enzimática:

$$v_o = k_3(E_0)(S)^n / [K + (S)^n] \quad (8.4)$$

A) Saturación (S^n)

La autorregulación implica que cuanto mayor es (S), mayor es la velocidad de transformación. La sensibilidad de las enzimas para responder a las variaciones de la concentración de sustrato depende de la cinética de saturación. La relación entre las concentraciones de sustrato para las que se consiguen el 90 % y el 10 % de $V_{\text{máx}}$ se denota por R . Este parámetro vale 81 para una cinética hiperbólica ($n = 1$) y 3,1 para una cinética sigmoideal con $n = 4$. En el primer caso hay que aumentar 81 veces la concentración de sustrato para pasar de una velocidad del 10 % de la máxima al 90 %, mientras que en el segundo, este efecto se consigue aumentando sólo tres veces la concentración inicial. Las enzimas con cooperatividad positiva son conmutadores metabólicos.

B) Constante de semisaturación (K)

Los productos pueden presentar o no semejanzas estructurales con los sustratos. En el primer caso, los productos se ligan a los mismos sitios de unión que los sustratos y aumentan la concentración efectiva de semisaturación. Este fenómeno se denomina inhibición isostérica por el producto. Cuando los productos no están relacionados estructuralmente con los sustratos, se pueden ligar a otros sitios y producir cambios conformacionales que modifican K . Esta regulación alostérica de tipo K puede aumentar o disminuir la constante de semisaturación según se comporten como activadores o inhibidores.

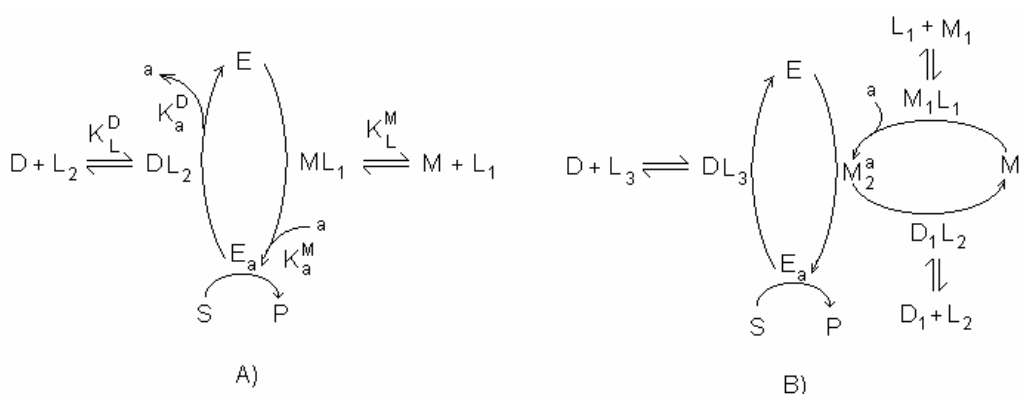
C) Actividad enzimática (k_3)

Un efector que no esté relacionado con el sustrato o con el producto, puede modificar la constante catalítica de una enzima. Si el efecto lo lleva a cabo un ligando, se habla de regulación alostérica de tipo V y si se logra por un cambio covalente de la enzima gracias al concurso de otra, se habla de modificación por enzimas. El poder regulador de las enzimas interconvertibles es enorme a causa de su susceptibilidad a un mayor número de efectores, su flexibilidad de respuesta y su potencial de amplificar señales débiles (pequeña concentración de efectores).

D) Concentración de enzima (E_0)

La velocidad de una reacción metabólica se puede controlar finalmente regulando la síntesis o degradación de la enzima correspondiente. Se trata de un mecanismo a largo plazo en el que intervienen los controles de la transcripción y la proteólisis (autofagia lisosomal).

Figura 8.3. Cascadas monocíclica (A) y bicíclica (B) de amplificación.



En una cascada (cadena causal) monocíclica de amplificación (Fig. 8.3 A) existe un equilibrio entre una enzima inactiva o poco activa E y su forma activa o más activa E_a . Una enzima modificadora M , al activarse tras su unión con el efector L_1 , promueve la unión covalente de un grupo activante a y otra enzima desmodificadora D , al unirse con su efector L_2 , promueve la retirada de a y la reconversión a E . La velocidad de la reacción $S \rightarrow P$ está determinada por $(E_a)/(E_0)$ y viene dada por una ecuación análoga a la de Michaelis-Menten. Esta fracción es función de (M) , (D) y (L_1) y (L_2) , así como de las respectivas constantes de disociación K_L^M , K_L^D , constantes de interconversión K_a^M , K_a^D y de las constantes de velocidad k_M , k_D . En este sistema, M amplifica el efecto de L_1 sobre E un número A de veces llamado factor de amplificación:

$$A = 1 + k_M(M)K_a^D[K_L^D + (L_2)]/k_DK_a^M(D)(L_2) \quad (8.5)$$

A puede ser muy grande cuando la cascada se compone de dos (bicíclica) o más pasos. También se pueden obtener respuestas súbitas (del tipo todo o nada) cuando L es al mismo tiempo el activador de la enzima responsable del paso $S \rightarrow P$ y el inhibidor de la enzima que cataliza $P \rightarrow S$.

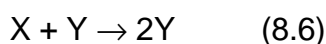
Otros mecanismos cinéticos, como autocatálisis y catálisis cruzada (bucles de reacción), descritos por ecuaciones no lineales tienen gran importancia en la autoorganización y regulación de los procesos metabólicos.

C) OPTIMIZACIÓN

Las rutas metabólicas y el metabolismo son, como cualquier otro problema biológico, compromisos optimizados por selección natural. Por un lado están las ligaduras fundamentales que imponen la estructura física del

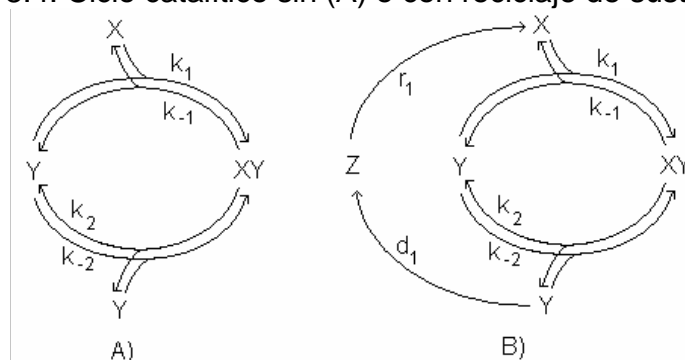
medio y la materia prima y por otro las biomoléculas imprescindibles para el funcionamiento celular. ¿Cuáles son las transformaciones más idóneas? A partir de los trabajos de M. Eigen (1971) y R. Heinrich *et al.* (1985) se ha propuesto la idea de que la función a optimizar en una ruta metabólica es la velocidad del flujo de conversión. Supóngase que un producto P se puede obtener a partir de un sustrato S por dos rutas, una corta R_C y otra larga R_L , con todos los pasos catalizados inicialmente por la misma enzima E_i . Si (E_i) es constante, como la afinidad es idéntica para todos los sustratos y éstos se comportan como inhibidores competitivos de cualquier paso que se considere, la ruta con menor número de pasos tendrá mayor flujo. Al ir aumentando con el tiempo la afinidad por un sustrato (debido a cambios de la enzima inicial), el efecto inhibitor será mayor y el flujo de R_L se irá haciendo cada vez más lento. El problema es más complejo porque las células requieren muchos productos y las rutas ramificadas y cíclicas tienen más posibilidades. No obstante, el principio consiste en optimizarlas "jugando" con las relaciones de eficacia catalítica (k_3/K_M) y el límite de especificidad de las enzimas de los pasos individuales y la simetría del sistema (E. Meléndez-Hevia, 1993).

Todos los organismos actuales son metabólicos. Emplean redes autocatalíticas libres de escala (E. Szathmáry *et al.*, 2005) capaces de sintetizar moléculas orgánicas complejas a partir de sustratos exógenos abundantes o reciclables. Una red autocatalítica debe poseer al menos un ciclo de estequiometría autocatalítica, esto es, un conjunto de reacciones consecutivas en el que A_i intermediarios transforman X sustratos en Y productos (y desechos) con una velocidad proporcional a la concentración de los primeros. La organización fundamental de un ciclo autocatalítico



se puede representar por el esquema de la Fig. 8.4 A.

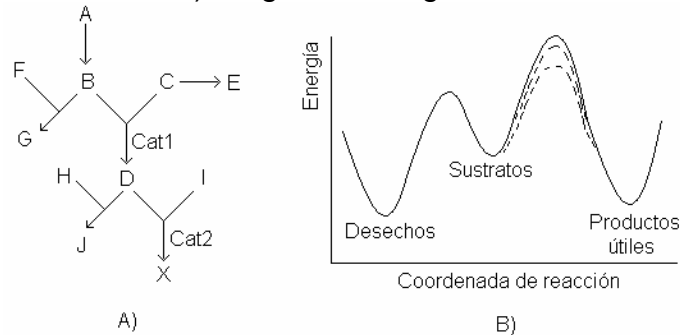
Figura 8.4. Ciclo catalítico sin (A) o con reciclaje de sustrato (B).



Si $[X]$ es muy abundante, el ciclo catalítico podrá persistir durante un cierto tiempo pero la estabilidad asintótica sólo está garantizada si se repone desde fuera del sistema o se recicla desde dentro. Es posible que los primeros sistemas prebióticos fueran ametabólicos dada la acumulación de X en la sopa de Haldane. Para que $[Y] > 0$, $[X]$ tiene que ser mayor que un valor umbral $[X]^*$, tanto mayor cuanto mayor es d_1 y tanto menor cuanto mayores son k_1 y k_2 . La concentración umbral no es afectada por r_1 . Estos sistemas tendrían que haber sido transitorios y, por tanto, habrían sido sustituidos por otros recicladores. Este reciclaje introduce más no linealidad e implica el acoplamiento simbiótico de ciclos autocatalíticos cuya cinética ha sido abordada por G.A.M. King (1978) y C. Fernando (2005). Es un problema muy complejo relacionado con la individualización y la optimización (selección natural, Teoría de juegos) que está siendo estudiado por varios proyectos de investigación.

Como han indicado S.D. Copley *et al.* (2007), la red protometabólica tenía que contener catalizadores que canalizaran el flujo de algunas de sus rutas acelerando las reacciones que llevan a los productos biológicos deseables en detrimento de las que conducen a productos competidores o de desecho (Fig. 8.5).

Figura 8.5. A) Red protometabólica con catalizadores (F, A, C, H, I son sustratos, E, G, y J son productos de desecho o competidores y X es el producto deseable). B) Diagrama energético.

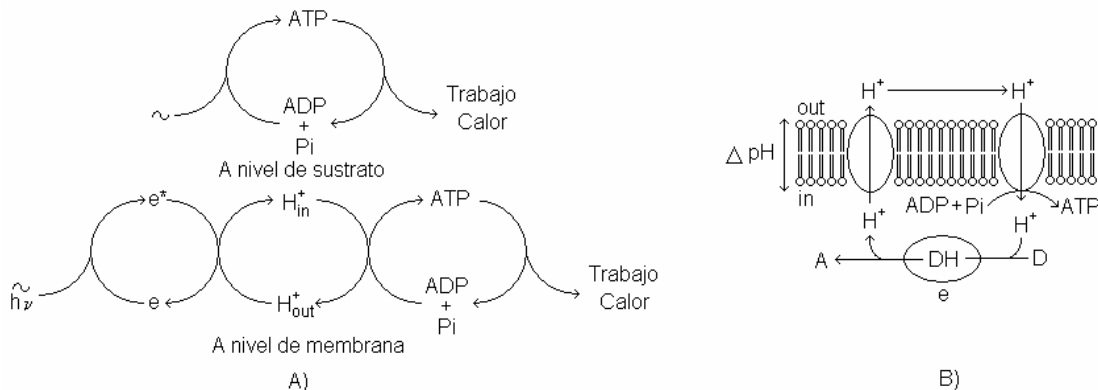


Existen dos motivos fundamentales para que la red metabólica prebiótica se encapsulara y diera origen a las protocélulas. El primero es crítico y está relacionado con el tamizado de la información. Por un lado, la compartimentación reduce enormemente la complejidad cinética (G. King, 1982). Por otro, la individualización (posesión de exclusividad) es un requisito absoluto para que la selección natural pueda realizar su trabajo. La formación de membranas funcionales es un suceso de extraordinaria complejidad. Como se ha indicado en 5.5.I.C), las membranas biológicas crecen a expensas de otras preexistentes y no surgen *de novo*. La síntesis de los fosfolípidos de las bicapas actuales tiene lugar en o dentro de dichas bicapas. Para que una vesícula fosfolipídica adquiriera permeabilidad selectiva debe contener permeasas específicas con dominios hidrófobos. Sin embargo, las membranas primitivas no tendrían que ser tan estrictas. El segundo motivo tiene que ver con la fosforilación a nivel de membrana (Cuadro 8.2). No obstante, la fosforilación a nivel de sustrato hubiera sustentado indefinidamente las necesidades energéticas si las condiciones hubieran sido apropiadas.

Cuadro 8.2. Fosforilación.

Los dos requisitos de la vida, materia y energía, pueden ir en un paquete (quimiótrofos) o en dos ("quimiofotótrofos"). Los primeros usan sustancias minerales (quimiolitotrofos) u orgánicas (quimioorganotrofos). Los segundos pueden usar minerales o sustancias orgánicas y una fuente energética independiente, que, en la vida conocida, es la luz (fotolito y fotoorganotrofos). No se conocen organismos "eolótrofos", "hidrótrofos", "graveótrofos", "nucleótrofos" o "termótrofos", pero ello no significa que no puedan existir o haber existido (Ver 8.3.II.D). Por tanto, las fuentes primarias de energía son electrones o fotones apropiados, los cuales se transforman en energía rédox, ácido-base y de enlace (generalmente enlace fosfoéster del ATP) mediante dos tipos generales de procesos llamados fosforilaciones a nivel de sustrato y a nivel de membrana (Fig. 8.6 A).

Figura 8.6. Tipos de fosforilación (A). Requisitos mínimos de la fosforilación a nivel de membrana (B).



a) La fosforilación a nivel de sustrato es un acoplamiento escalar directo entre un sustrato rico en energía y un precursor del ATP.

b) La fosforilación a nivel de membrana es un acoplamiento vectorial indirecto (transducción) con requisitos topológicos. La teoría quimiosmótica (P. Mitchell, 1961) sostiene que la energía del flujo electrónico que circula por una cadena transportadora se acopla con la producción de ATP a través de un gradiente electroquímico de protones $\Delta\mu_{H^+}$ (una diferencia de pH) entre dos compartimentos separados por una membrana.

Las membranas transductoras requieren dos transportadores de protones (Fig. 8.6 B):

i) Uno depende de la fuente primaria de energía y puede ser una bomba, como la bacteriorrodopsina, o un bucle redox. En las bacterias respiradoras y mitocondrias, la bomba transporta H^+ hacia fuera (contra gradiente), gracias a la corriente electrónica que fluye por la cadena respiratoria desde el dador primario hasta el aceptor terminal. En las bacterias fotosintéticas y cloroplastos, el bombeo de H^+ es accionado por una transferencia electrónica fotoinducida y catalizada por la cadena fotosintética.

ii) El otro transportador es la H^+ -ATP sintasa universal (F_0F_1 -ATPasa) que, al permitir el reingreso de los H^+ a favor de gradiente, cataliza la síntesis endergónica de ATP a partir de ADP y P_i .

La combinación de los dos transportadores genera una corriente protónica que puede cortocircuitarse aumentando la conductancia de la membrana con agentes desacoplantes como 2,4-dinitrofenol (DNP) o carbonilcianuro-p-trifluorometoxifenilhidrazona (FCCP).

Tabla 8.1. Potenciales de pares redox de importancia biogénica.

PARES	$E^{0'}$ (volt)	PARES	$E^{0'}$ (volt)
CO/CO ₂	-0,54	CH ₄ /CO ₂	-0,24
(CH ₂ O)/CO ₂	-0,42	NO/NO ₂ ⁻	0,35
H ₂ /2H ⁺	-0,41	NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻	0,42
NH ₄ ⁺ /1/2 N ₂	-0,28	Fe ⁺⁺ /Fe ⁺⁺⁺	0,77
H ₂ S/S ⁰	-0,27	H ₂ O/1/2O ₂	0,82

En las reacciones redox se transfieren electrones (y protones) desde un dador o reductor D^- hasta un aceptor u oxidante A. Como durante el proceso, el dador se oxida a D^+ y el aceptor se reduce a A^- , se habla de pares redox (Tabla 8.1). Una reacción redox es la suma de las dos semirreacciones y se caracteriza por la diferencia de potencial redox estándar a pH 7,0, representado por $\Delta E^{0'} (= E_A^{0'} - E_D^{0'})$.

8.2. ORIGEN

Las teorías rivales que pugnan por explicar la aparición del metabolismo enfrentan dos tipos de dicotomías:

a) informáticas (“primacía del metabolismo” o de los conjuntos autocatalíticos y “primacía de la replicación” o del genoma secuencial) y

b) bioquímicas (“primacía de la heterotrofia” o sopa prebiótica y “primacía de la autotrofia” o del mundo mineral).

I. INFORMACIÓN

A. Schenmoser (2007) ha indicado que la búsqueda de la química de la biogénesis es equivalente a investigar los posibles ciclos catalíticos primordiales (sistemas autorreproductores en los que la transferencia de información sea susceptible de evolucionar). La escuela de la primacía metabólica considera primordial la emergencia de un ciclo metabólico autocatalítico. La escuela de la primacía de la replicación defiende la aparición de un oligómero informativo autorreplicante con propiedades catalíticas.

A) PRIMACÍA METABÓLICA

Según los modelos de Dyson, Kauffman y Wächtershäuser, al establecerse por autoorganización una red cinética suficientemente compleja, surge un cierre catalítico que implica capacidad replicadora no genómica (emergencia de estructuras disipativas con condiciones de contorno intrínsecas). No se han presentado pruebas experimentales que apoyen la teoría, pero existen indicios teóricos y lógicos.

a) En 5.1.2 se ha indicado que la teoría de grafos aleatorios permite delimitar el problema. Si la probabilidad de catálisis p es proporcional al número de reacciones (R), es posible la emergencia de RAF. Por el contrario, si $p = k(1/R)$ hay una pequeña posibilidad cuando p es grande y es imposible si p es pequeña.

b) W.Fontana y L.W. Buss (1994) han presentado una teoría lógica sobre la generación de sistemas de transformación automantenidos. La diversidad molecular y su estructuración en redes se basa en dos propiedades de la “química algorítmica”: i) Las moléculas exhiben sintaxis composicional y se combinan por yuxtaposición (no aleatoriamente). ii) Las combinaciones definen clases de equivalencia dado que un producto se puede obtener de múltiples formas. El aparato formal empleado (cálculo λ) considera funciones a las moléculas y aplicaciones a las combinaciones.

B) PRIMACÍA DE LA REPLICACIÓN

Desde los experimentos de Spiegelman se dispone de pruebas experimentales en favor de que los sistemas replicantes son susceptibles de evolución. Según esta teoría, la vida emergió al formarse un autocatalizador elemental. Sus réplicas fueron agotando los sustratos y produciendo sustancias de desecho (las secuelas de Lifson, Ver 5.4.II). La diversidad aleatoria de los autocatalizadores introdujo competencia y la selección cinética condujo a la idoneidad (capacidad de adaptación). Según A. Pross (2003), el metabolismo es simplemente el resultado de la selección cinética operando sobre replicadores complejos.

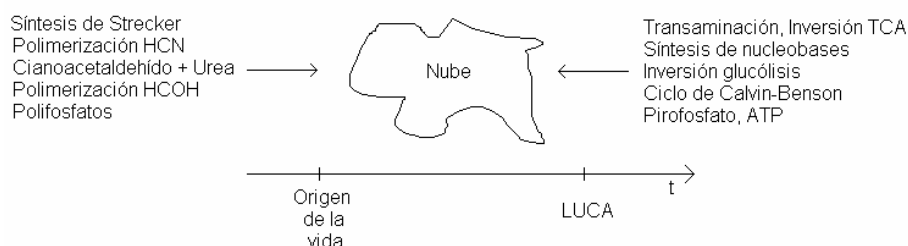
C) OTRAS

La teoría de la coevolución propone que replicación y metabolismo son una y misma cosa (Ver 6.3.2.II-2.A). La autorreproducción más que ser una propiedad de determinadas moléculas individuales es una propiedad de la red metabólica. Por el contrario, los investigadores en AI creen que hardware y software son separables desde el punto de vista lógico(Ver 9.1.II).

II. BIOQUÍMICA

La ruta que va de lo no vivo a lo vivo está velada por la niebla espesa de las ligaduras históricas que sólo podrá despejar la integración de los enfoques ascendente (química prebiótica) y descendente (análisis filogenómico). El primero defiende la idea de que el metabolismo surgió a partir de la química prebiótica (principio de congruencia) y, por consiguiente, es anterior a LUCA. El segundo es una extrapolación de la bioquímica comparada y, por tanto, “más o menos” contemporáneo de LUCA. El modelo de la nube expresa esta dualidad (Fig. 8.7).

Figura 8.7. Modelo de la nube (A. Lazcano y S.L. Miller, 1999).

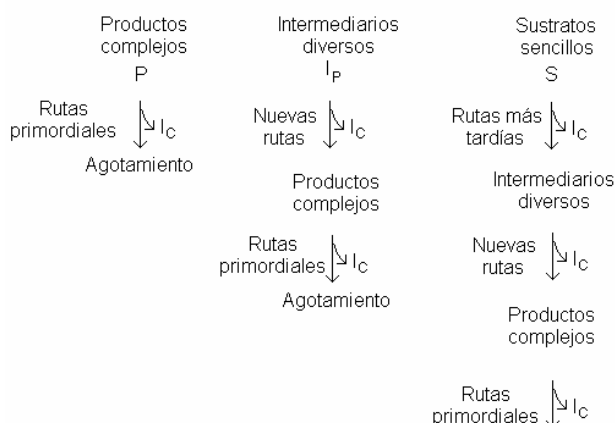


A) HETEROTROFIA

a) Hipótesis de la retrogradación (N.H. Horowitz, 1945)

Las condiciones iniciales reductoras de la sopa prebiótica propician la síntesis masiva de moléculas orgánicas estables. Unas serían moléculas complejas (productos P) útiles para las necesidades de las células primordiales, otras constituirían un conjunto diverso de moléculas medianamente complejas (intermediarios prebióticos I_p) y otras serían moléculas muy sencillas (sustratos S). Los primeros sistemas usarían P (fermentación y acoplamiento de las reacciones rédox con fosforilación a nivel de sustrato). La desaparición gradual de P presionaría en la población precelular para que nuevas rutas fabricaran P a partir de I_p (y otros intermediarios catabólicos fugados I_c no necesariamente estables). De igual modo, al agotarse I_p se establecerían rutas más sofisticadas capaces de usar las moléculas simples S (Fig. 8.8). Las primeras reacciones serían catalizadas por I_p , I_c y minerales y posteriormente serían reemplazados por catalizadores más específicos y eficaces (ribozimas y enzimas). La duplicación génica y divergencia “hacen milagros”.

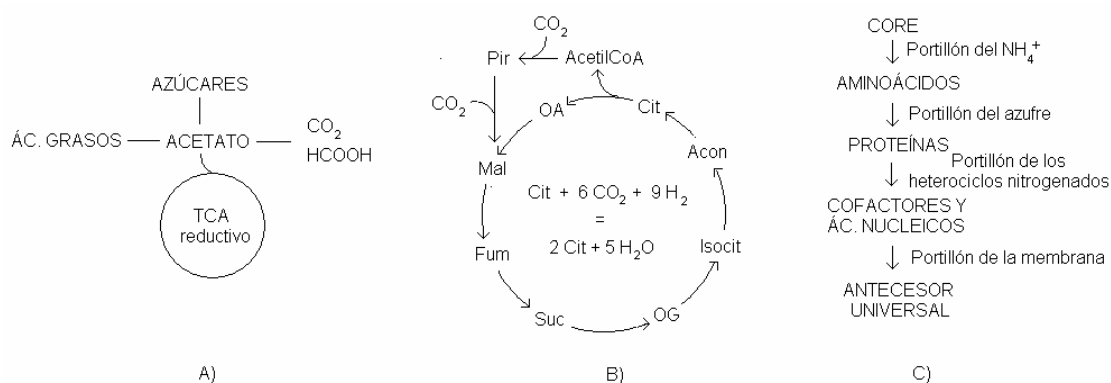
Figura 8.8. Hipótesis de la retrogradación.



b) Hipótesis de la recapitulación (S. Granick, 1950; H.J. Morowitz *et al.*, 1988)

El estudio de los mapas metabólicos (“una de las grandes adquisiciones del ser humano”, H.J. Morowitz, 1999) de las células actuales, lleva a deducir la existencia de un core metabólico formado por glucólisis + TCA reductivo + ruta de lípidos anfipáticos (Fig.8.9 A), todas ellas funcionando, por supuesto, sin la intervención de enzimas (el ATP y el CoA reducido podrían reemplazarse por polifosfato y H_3CSH).

Figura 8.9. Hipótesis de la recapitulación. A) Core, B) rTCA esquemático, C) Capas de complejidad y portillones.

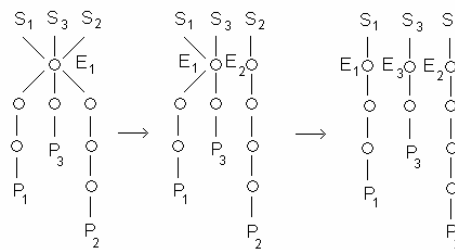


A este núcleo se irían añadiendo capas de complejidad creciente conectadas a través de portillas (Fig. 8.9 C). La segunda capa comprendería la transformación de cetoácidos en aminoácidos (mediante el portillón del amonio), la tercera incorporaría la síntesis de proteínas (mediante el portillón del azufre), la cuarta se enriquecería con cofactores y ácidos nucleicos (a través del portillón de los heterociclos). El antecesor universal estaría listo cuando el portillón de la membrana hiciera posible la emergencia de una estructura compleja capaz de exhibir las propiedades de una membrana plasmática fosfolipídica (transporte activo, potencial de reposo, etc.). El metabolismo secundario sería una adquisición posterior.

c) Hipótesis del mosaicismo (o del oportunismo)

M. Ycas (1974) propuso la idea de que la red metabólica primordial estaba muy interconectada porque los catalizadores eran muy inespecíficos y tenían escasa potencia. Las duplicaciones génicas y divergencias fueron desconectando los nodos y haciéndolos cada vez más específicos y potentes (Fig. 8.10).

Figura 8.10. Hipótesis del mosaicismo.



d) Teoría mixta

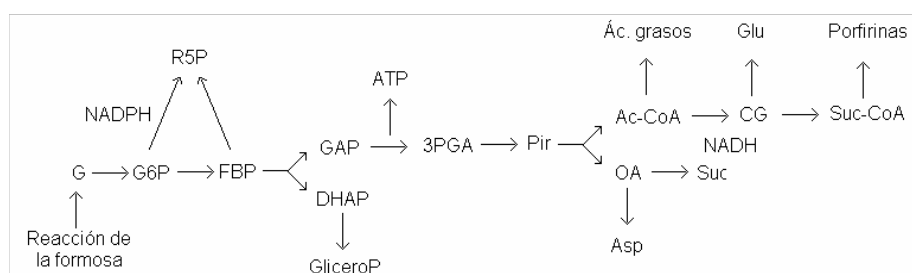
E. Meléndez-Hevia *et al.* (2007) han propuesto una teoría que integra aspectos ascendentes (selección química en la sopa prebiótica, principios del oportunismo y de continuidad) y descendentes (mapa metabólico mínimo). Según estos autores, la glucólisis presenta diversas características que la convierten en el punto de partida del metabolismo. Es una ruta muy versátil que puede funcionar en condiciones anaerobias y aerobias y acoplarse con otros procesos para fabricar materias primas fundamentales (glicerol, ribosa, acetato y OA) y ATP.

i) La glucosa habría sido producida por la reacción de la formosa.

ii) Las condiciones rédox necesarias (oxidantes para la fosforilación y reductoras para la biosíntesis) podrían haberse solucionado con coenzimas que tuvieran diferentes potenciales rédox. En el metabolismo actual el problema se resuelve usando distintas relaciones $[ox]/[red]$. Así cuando $[NAD^+]/[NADH] = 10^3$, $E^{0'} = -0,23$ volt y cuando $[NAD^+]/[NADH] = 10^{-2}$, $E^{0'} = -0,38$ volt).

iii) El mapa metabólico mínimo (Fig. 8.11) consta de glucólisis, “herradura” de Krebs y sus ramificaciones.

Figura 8.11. Mapa metabólico mínimo de la teoría de Meléndez-Hevia *et al.*



Según R. Fani y M. Fondi (2009), el análisis genómico, el estudio de la estructura y organización génica de las rutas metabólicas y los experimentos de evolución química dirigida hacen pensar que las rutas no se han originado ni evolucionado de la misma manera. Incluso algunas rutas antiguas y complejas, como las de la síntesis de his y la de fijación de nitrógeno, podrían haberse ensamblado siguiendo los esquemas de la retrogradación y del mosaicismo.

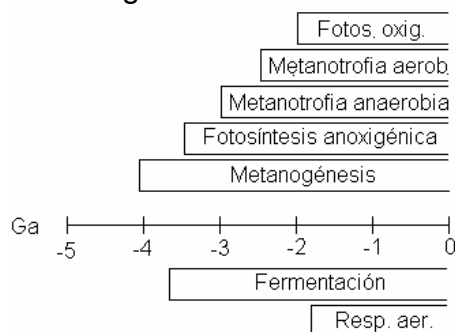
B) AUTOTROFIA

Ya se han discutido las teorías que favorecen el metabolismo autótrofo, bien quimiótrofo (desarrollado en enclaves hidrotermales), bien fotótrofo (propiciado por la luz UV (Ver 6.3.1.II)).

8.3. EVOLUCIÓN

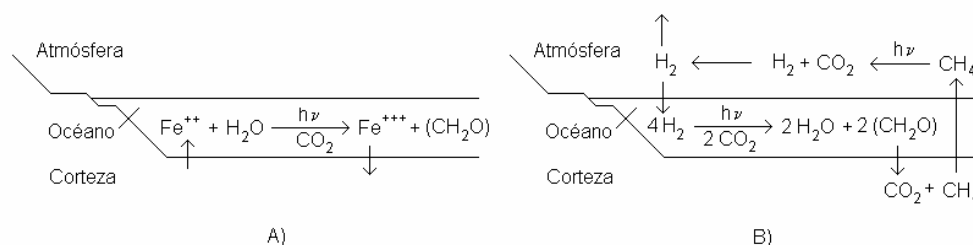
Las relaciones filogenéticas de 32 proteínas comunes a 54 eubacterias y 15 arqueobacterias han permitido construir a F.U. Battistuzzi *et al.* (2004) la cronología de algunas innovaciones metabólicas (parte superior de la Fig. 8.12).

Figura 8.12. Cronología de la evolución del metabolismo.



D.E. Canfield *et al.* (2006), basándose en los registros isotópicos del carbono, han estimado que la producción primaria de la primitiva biosfera oceánica (-3,8 Ga) era un orden de magnitud (o más) inferior a la actual y que los ecosistemas más activos estaban impulsados por fotosintetizadores anoxigénicos que usaban Fe^{++} (Fig. 8.13 A), H_2 (Fig. 8.13 B) y S^0 como donadores electrónicos. La metanogénesis basada en H_2 , la desnitrificación y la oxidación anaerobia del amonio (anammox) también contribuirían a la producción.

Figura 8.13. Producción primaria de los ecosistemas primitivos según el registro isotópico.



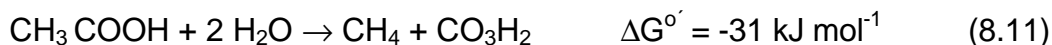
I. BIOENERGÉTICA

A) METANOGENÉISIS

Las arqueobacterias metanógenas, relegadas actualmente a hábitats exóticos, son buenos candidatos para organismos muy primitivos ya que son tanto productores (quimiolitotótrofos):



como consumidores y recicladores (quimioorganotrofos):



Los fragmentos 1C se pueden convertir en Ac-CoA y, junto con el NH_4^+ producido por fijación, en las demás biomoléculas. El tiempo de residencia del metano en las condiciones anóxicas de la Tierra primitiva sería unas mil veces mayor que el actual (10 años) y produciría un efecto invernadero que paliaría la debilidad solar y propiciaría los hábitats termófilos tan característicos de estos organismos.

B) SINTROFIA

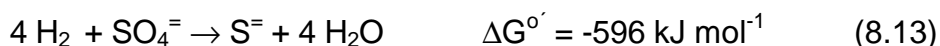
La fermentación es un buen procedimiento para producir energía metabólica en condiciones anaerobias. A. L. Weber (1997) ha estudiado la energética de la biosíntesis de lípidos y aminoácidos a partir de glucosa y ha llegado a la conclusión de que la energía redox (y no la hidrólisis de compuestos como el ATP) podría haber sido la fuente energética impulsora del metabolismo primitivo. Aunque algunas fermentaciones no proporcionan la energía suficiente para vivir, pueden ser útiles cuando se acoplan a otras reacciones. Así, cuando la fermentación de alcohol a acetato de algunas especies ($\Delta G^{\circ'} = 19,3 \text{ kJ mol}^{-1}$) se acopla a la metanogénesis de otras ($\Delta G^{\circ'} = -131 \text{ kJ mol}^{-1}$) se puede lograr una transferencia de hidrógeno interespecífica que hace viable el consorcio:



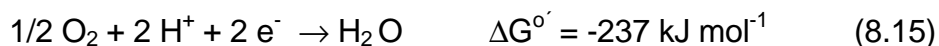
Más probable es la fermentación de la glicina oceánica ($10^{-8} - 10^{-4} \text{ M}$ según el carácter reductor de la atmósfera primitiva) a acetato. Ello conduciría a una crisis metabólica (explosión del crecimiento) y al desarrollo de organismos autótrofos.

C) RESPIRACIÓN

Las cadenas respiratorias anaerobias funcionan con muchos posibles aceptores, tales como hierro, azufre, compuestos azufrados [$\text{SO}_4^{=}$, $\text{SO}_3^{=}$, $\text{S}_2\text{O}_3^{=}$ (ditionito) y $\text{S}_2\text{O}_4^{=}$ (tetrationato)] y nitrogenados (NO_3^- , NO_2^- , NO y N_2O):



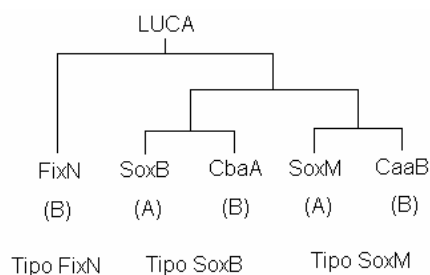
El análisis filogénico de la citocromo oxidasa, la enzima terminal de la respiración aerobia que cataliza la reacción



ha revelado que existen tres familias distintas (Fig. 8.14). Dos de ellas (SoxB, SoxM) se encuentran en *Archaea* y *Bacteria* y la otra (FixN), exclusiva de *Bacteria*, puede usarse como grupo externo. Las NO y N₂O reductasas son homólogas de las subunidades I y II de las citocromo oxidasas y catalizan reacciones similares:



Figura 8.14. Árbol filogenético de la subunidad I de la citocromo oxidasa.

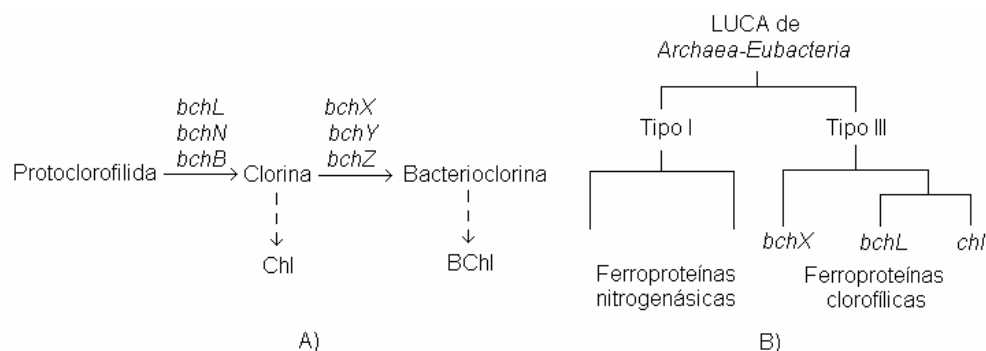


J. Castresana *et al.* (1995, 1999) han propuesto que las citocromo oxidasas de tipo FixN han evolucionado a partir de la NO reductasa y que la respiración aerobia deriva de la desnitrificación. El centro Fe-Fe que reduce el NO es más antiguo que el Fe-Cu reductor del O₂ y es probable que la primera citocromo oxidasa de LUCA usara el NO como aceptor de electrones. Estas ideas han sido confirmadas.

D) FOTOSÍNTESIS

S. Granick postuló en 1965 que la clorofila (Chl) debió preceder a la bacterioclorofila (Bchl) dado que la biosíntesis de la primera requiere un paso menos de reducción (Fig. 8.15 A).

Figura 8.15. Esquema de la biosíntesis (A) y evolución (B) de las clorofilas.



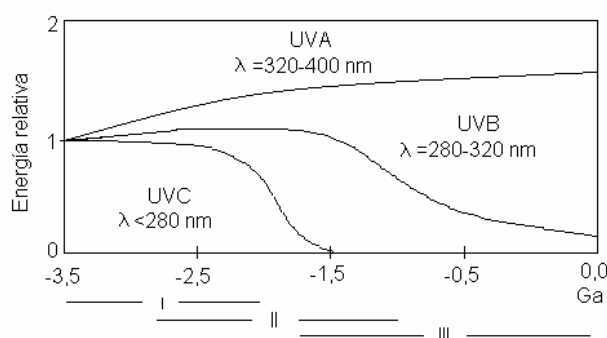
Sin embargo, D.H. Burke *et al.* (1993), aprovechando la circunstancia de que los genes *bchL* y *bchX* tienen una notable semejanza con *nifH*, que codifica las ferroproteínas de la nitrogenasa y, usando la secuencia de éste como grupo externo, han establecido las relaciones filogenéticas de las proteínas ferroclorofílicas (Fig. 8.15 B) que ponen de manifiesto que BChl es anterior a Chl.

El análisis filogenético de *Chlorobium tepidum* (bacteria verde azufrada) y *Chloroflexus aurantiacus* (bacteria verde no azufrada) pone de manifiesto la incongruencia de los árboles filogenéticos (J. Xiong *et al.*, 2000). Los genes de la biosíntesis de

los fotopigmentos indican un parentesco muy cercano pero los de las apoproteínas de los fotosistemas indican lo contrario (tipo I en *Chlorobium* y tipo II en *Chloroflexus*). Además, el árbol de los fotopigmentos es incongruente con el 16 rRNA. Todo ello indica que los genes de la fotosíntesis han experimentado HGT.

La evolución de la fototrofia está ligada al contenido en luz ultravioleta de la radiación solar. F. García-Pichel (1998) ha distinguido tres periodos (Fig. 8.16).

Figura 8.16. Luz UV y fotosíntesis.

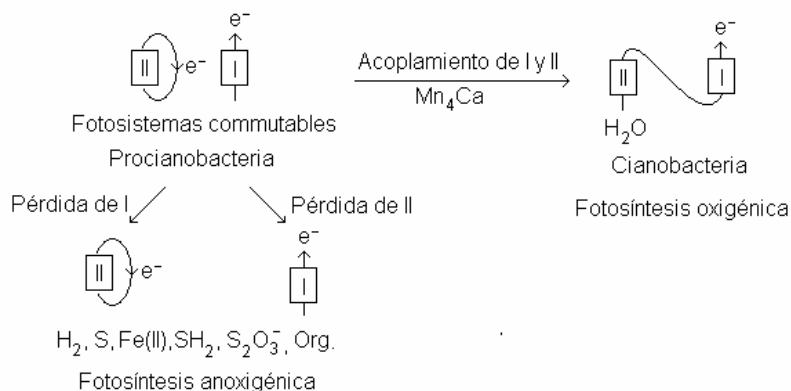


Aunque parece lógico pensar que el flujo de UVC sólo habría permitido vivir en refugios, esta idea ha sido cuestionada por F. Westall *et al.* (2006). Sustancias orgánicas e inorgánicas proporcionarían los donadores de electrones de la fotosíntesis anoxigénica. Durante mucho tiempo se creyó que las bacterias púrpuras o verdes fueron los primeros fotótrofos. Sin embargo, indicios paleobiológicos y filogenéticos están en contra de esa hipótesis:

- Los depósitos recifales de Buck (África del Sur), de -3,4 Ga, carecen de Fe(III) y azufre, lo que indica que el hidrógeno sería el donador de electrones.
- Las cianobacterias actuales son los únicos procariotas que poseen los dos centros de reacción y las proteínas accesorias relacionadas con las antenas y la protección de la fotooxidación.

A.Y. Mulikidjanian *et al.* (2000) piensan que los primeros fotótrofos fueron procianobacterias anaerobias con centros de reacción parecidos al del fotosistema I y, que a partir de él, surgió el fotosistema II por duplicación del agrupamiento génico. J.F. Allen y W. Martin (2007) han propuesto la teoría de que la existencia de una procianobacteria anaerobia con ambos fotosistemas susceptibles de expresión por un conmutador permitiría explicar la evolución de la fotosíntesis (Fig. 8.17).

Figura 8.17. Teoría de Allen y Martin.



En la segunda fase, llamada era de la luz UV, células facultativas del tipo de las cianobacterias actuales empezaron a utilizar el agua como donador de electrones. La fotosíntesis oxigénica creó microambientes aeróbicos aislados (oasis aerófilos) en una atmósfera todavía pobre en oxígeno. Se piensa que la presión selectiva para la evolución de la fotosíntesis oxigénica fue el agotamiento de los primeros donadores electrónicos.

En la fase final, la gradual oxigenación de la atmósfera produjo el GOE (Ver 4.4.II). C.S. Cockell (2000) ha estimado que en la superficie del océano arqueano la lesión del DNA causada por luz UV era mil veces superior a la actual (a 30 m de profundidad el riesgo de lesión era similar al presente). Si, como supone W. Schopf (2000), los estromatolitos del grupo Warrawoona, de -3,5 a -3,2 Ga, fueron construidos por cianobacterias, el oxígeno resultante empezó a oxidar el hierro ferroso del océano (formándose las BIF) hasta que el agotamiento de éste hizo posible la progresiva acumulación de aquél en la atmósfera.

El GOE produjo el escudo protector de ozono estratosférico:

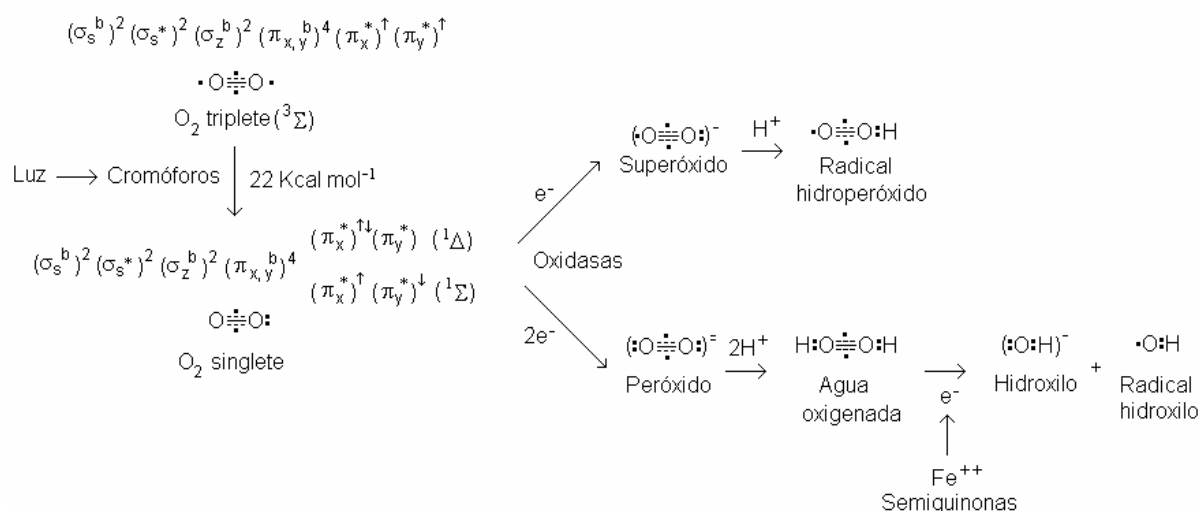


que permitió la respiración aerobia y la multicelularidad, primero en el océano (explosión cámbrica) y posteriormente en tierra firme. La evolución retuvo el metabolismo intermediario, que es esencialmente anaerobio, e inventó las rutas metabólicas secundarias, esencialmente aerobias, como adaptación a la desintoxicación producida por las especies reactivas del oxígeno (Cuadro 8.3) y otras moléculas relacionadas con la competición química (P.G. Falkowski, 2006).

Cuadro 8.3. Química del oxígeno.

El O_2 es una molécula muy particular. No es sorprendente que sea el principal dador y aceptor terminal de electrones del metabolismo. El dióxigeno triplete ($^3\Sigma$) = $[(\sigma_s^b)^2 (\sigma_s^*)^2 (\sigma_z^b)^2 (\pi_{x,y}^b)^4 (\pi_x^*)^1 (\pi_y^*)^1]$ es cinéticamente poco reactivo pero puede activarse por medios físicos a singlete ($^1\Delta$) = $[(\sigma_s^b)^2 (\sigma_s^*)^2 (\sigma_z^b)^2 (\pi_{x,y}^b)^4 (\pi_x^*)^1 (\pi_y^*)^1]$ y por medios químicos a radicales [superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$), peróxido (O_2^{2-}), hidroxilo ($\cdot\text{OH}$)] que reaccionan con casi todas las biomoléculas.

Figura 8.18. Formas químicas del oxígeno.

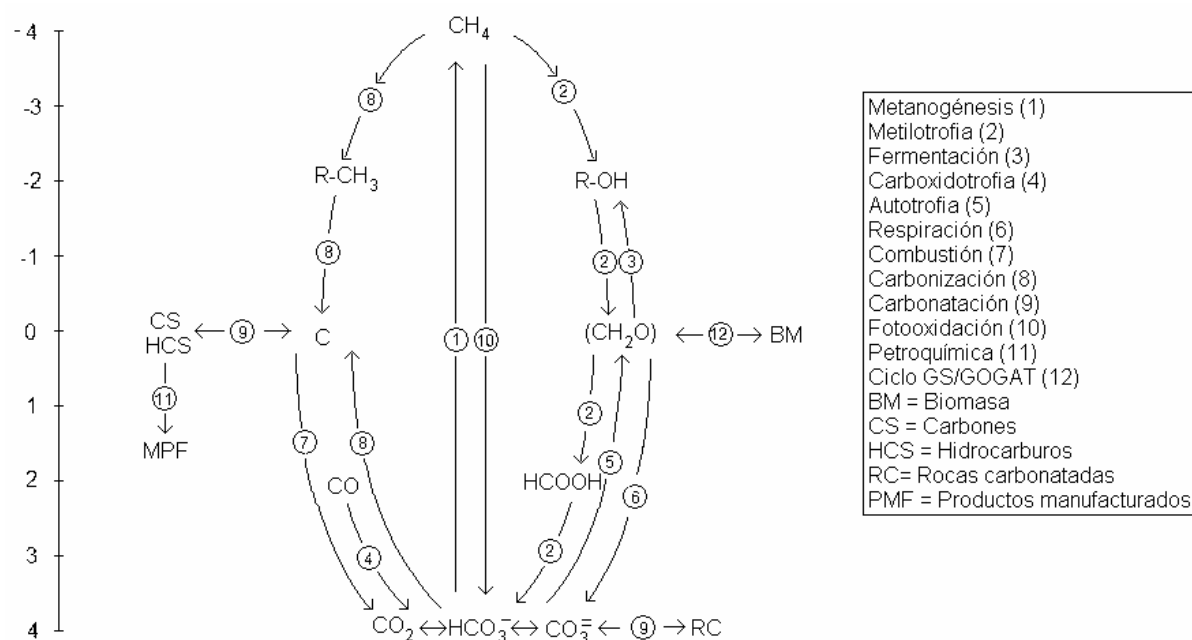


II. BIOSÍNTESIS

A) COMPUESTOS CARBONADOS

Las células primitivas pudieron usar directamente compuestos carbonados prebióticos (heterotrofia) o fabricarlos por fijación de CO_2 (autotrofia). El CO_2 tendría un origen primario o podría haberse producido por oxidación del CO o del CH_4 . En La Fig. 8.19 se resumen el ciclo biogeoquímico actual del C.

Figura 8.19. Ciclo biogeoquímico actual del C y procesos implicados.



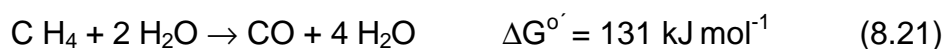
a) Carboxidotrofia (CTF)

El CO puede ser oxidado en condiciones aerobias y anaerobias por la monóxido de carbono deshidrogenasa (CODH):



b) Metilotrofia (MTF)

Las bacterias metilótrofas oxidan compuestos orgánicos monocarbonados (CH_4 , CH_3OH , HCHO , HCOOH , HCO-NH_2 , etc.). La mayoría de los metanótrofos son aerobios pero también hay anaerobios:



c) Cianotrofia

El cianuro (y sus derivados) puede emplearse como fuente de carbono, de nitrógeno o de ambos tanto en procesos óxicos como anóxicos (Tabla 8.2). El protagonismo prebiótico de estas sustancias está fuera de duda pero su importancia fue decreciendo con la oxidación del planeta (un ejemplo espectacular de competición química).

Tabla 8.2. Reacciones de cianotrofia que no requieren oxigenasas.

ENZIMA	REACCIÓN
Clanidasa	$\text{HCN} + 2 \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCOOH} + \text{NH}_3$
Cianuro hidratasa	$\text{HCN} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{HCO-NH}_2$
Rodanasa	$\text{HCN} + \text{S}_2\text{O}_3^{2-} \rightarrow \text{SO}_3^{2-} + \text{HSCN}$
Cianasa	$\text{CNOH} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{CO}_2 + \text{NH}_3$
Cianato hidratasa	$\text{CNOH} + \text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow 2 \text{CO}_2 + \text{NH}_3$

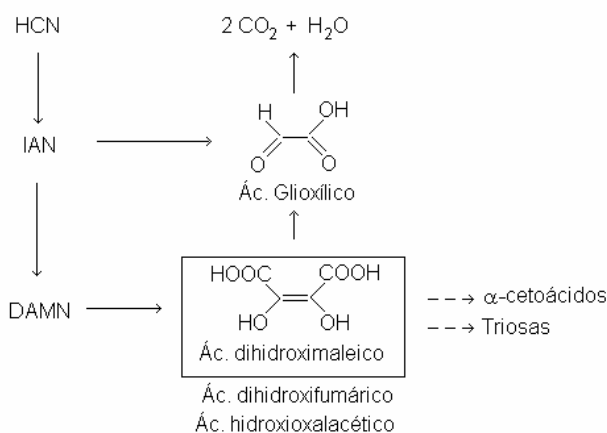
A. Schenmoser (2007) ha cuestionado el postulado de robusted de la química prebiótica clásica (las reacciones químicas prebióticas deben ser insensibles a los cambios ambientales) y propuesto una relación constitucional, y posiblemente generacional, entre el HCN y el rTCA (Cuadro 8.4).

Cuadro 8.4. Posible relación entre HCN y rTCA.

A. Schenmoser ha presentado una hipótesis que establece relaciones etiológicas (o formales) entre el HCN y los α -cetoácidos y carbohidratos. Este mundo o "escenario del glioxilato" (Figura 8.20) se basa en los siguientes argumentos:

a) El tetrámero del HCN (DAMN, Ver Cuadro 6.2.A) puede transformarse en ácido 2,3-dihidroxi-maleico (o sus tautómeros ácidos 2,3-dihidroxi-fumárico y 2-hidroxi-oxalacético) y descarboxilarse en disolución a ácido glicólico.

Figura 8.20. Escenario del glioxilato.



b) Existe una relación constitucional muy estrecha entre la tríada de tautómeros C_4 y el ácido oxalacético y el producto de su descarboxilación (ácido pirúvico).

c) DAMN puede experimentar condensación aldólica con el glioxilato para rendir ácido 3,4-dihidroxi-2-oxo-tricarboxílico, un producto conectado con componentes C_6 del rTCA (ácidos 2-oxalosuccínico y 2-oxaloglutárico) y con las triosas (previa descarboxilación).

d) La tríada de tautómeros C_4 puede producirse por dimerización del ácido glicólico.

d) Fijación de CO_2

En los organismos actuales existen cuatro rutas principales de fijación (Tabla 8.3) con amplia distribución (excepto el ciclo del 3-hidroxi-propionato) y mosaicismo (las rutas son el resultado de un reclutamiento de enzimas que tienen otras finali-

dades). El análisis filogénico y la lógica química revelan que los ciclos de Calvin y del 3-hidroxipropionato son desarrollos relativamente tardíos pero no permiten decidir la anterioridad de las otras dos rutas.

Tabla 8.3. Rutas de fijación de CO₂.

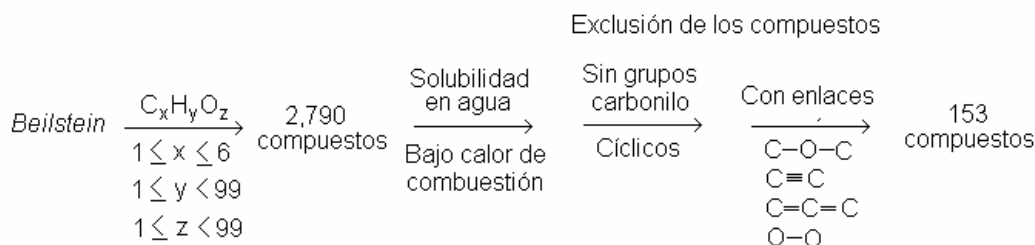
RUTA	ESQUEMA	Nº ENZIMAS	ATP/TP
Ciclo reductivo de las pentosas (ciclo de Calvin-Benson-Bassham)	CO ₂ + Ru-1,5-BP → 2 G-3-P	13	8
Ciclo de Krebs reductivo (rTCA) (ciclo de Arnon)	2 CO ₂ + CoA → Ac-CoA	8	4
Ruta del acetil-CoA (ruta de Wood)	2 CO ₂ + CoA → Ac-CoA	7	3
Ciclo del 3-hidroxipropionato	2 CO ₂ + 2H ₂ → CHO-COOH + H ₂ O	15	6

Según el primer modelo de G. Wächtershäuser (1988), la formación de piritita (ecuación 6.15) puede impulsar la fijación autocatalítica de CO₂ mediante un análogo del ciclo de Krebs reductivo. En condiciones iniciales no reductoras (alta presión parcial de CO₂ según la geoquímica), hay que conceder primacía al origen autótrofo (anaerobio) ya sea quimiótrofo (mundo mineral) o fotótrofo (mundo del tioéster).

El TCA reductivo (rTCA) tiene dos propiedades importantes desde el punto de vista prebiótico: a) es autocatalítico (cada uno de los sustratos participantes cataliza su propia síntesis) y b) todas las reacciones implicadas o son monomoleculares o implican interacciones sustrato-moléculas ambientales y, al haber bajas concentraciones, las reacciones sustrato-sustrato no están favorecidas cinéticamente (por lo que no es necesario que exista una encapsulación del ciclo).

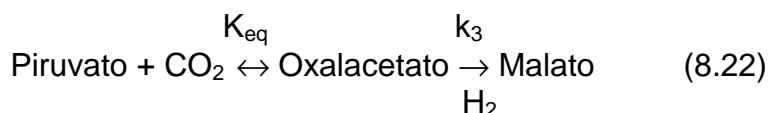
H.J. Morowitz *et al.* (2000) han abordado el origen del core metabólico (Fig. 8.9) aplicando a la quimioteca C_xH_yO_z una serie de reglas de selección. Este espacio químico se puede encontrar algorítmicamente (a partir de los principios de la química orgánica) o usando una base de datos (la versión digital actualizada del *Beilstein* tiene más de tres millones y medio de artículos). Aplicando las reglas de selección de la Fig. 8.21 se llega a una lista de 153 compuestos que contiene a los intermediarios del rTCA. Según los autores, la química del core metabólico es una propiedad necesaria y determinista y podría caracterizar la vida acuosa basada en el carbono.

Figura 8.21. Deducción del rTCA por exploración de la quimioteca C_xH_yO_z.



D.S. Ross (2007) ha indicado que es muy improbable que el rTCA no enzimático participara en la química que condujo a la vida. Sus principales objeciones son:

- La reacción Acetato + CO₂ + H₂ → Piruvato + H₂O es muy endergónica (ΔG=92 kJ mol⁻¹) de modo que la hidrólisis del pirofosfato no puede impulsarla.
- Calculando la velocidad de la secuencia:



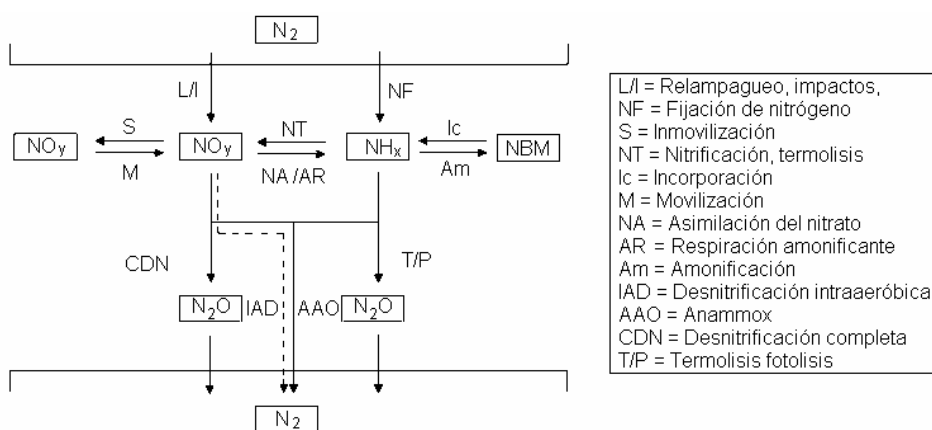
para supuestas condiciones prebióticas, se obtiene el valor $k_{\text{obs}} = [\text{CO}_2] K_{\text{eq}} k_3 = 2 \times 10^{-14} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, que es demasiado pequeño.

J.G. Peretó *et al.* (1999) han indicado que los metales de transición también pueden catalizar la fijación de CO_2 mediante una vía análoga de la ruta de Wood y creen en la prioridad de esta ruta ya que es más simple y menos costosa desde el punto de vista energético (Ver 6.3.1.II.C y Tabla 8.3).

B) COMPUESTOS NITROGENADOS

Al contrario de lo que ocurre con el C, la mayoría del nitrógeno planetario es N_2 “no reactivo” (el 99% no está disponible para el 99% de las especies). Para que tenga utilidad debe convertirse en nitrógeno reactivo (Nr) ya sea en forma reducida (NH_3 , NH_4^+ , biomoléculas nitrogenadas NBM) u oxidada (N_2O , NO_y). El sistema N_2/NH_3 de la atmósfera y zona superficial del suelo oceánico se comporta igual que el CO_2/CH_4 (Ver 6.3.1.II.C): a temperaturas bajas, la atmósfera contiene principalmente N_2 (J.A. Brandes *et al.*, 1998) y el manto se desgasifica en forma de NH_3 . En la Fig. 8.22 se muestra un esquema del ciclo biogeoquímico actual del nitrógeno. No se emplea el formato empleado en la Fig. 8.19 debido a su complejidad química y topológica.

Figura 8.22. Esquema del ciclo biogeoquímico del N.



R.L. Mancinelli y C.P. McKay (1988), basándose en argumentos paleoquímicos, propusieron la serie evolutiva: Amonificación → Desnitrificación → Nitrificación → Fijación biológica. Posteriormente, M.G. Klotz y L.Y. Stein (2008) la ampliaron a la siguiente: Respiración amonificante → Anammox/Desnitrificación incompleta → Asimilación del nitrato → Desnitrificación completa → Fijación biológica → Nitrificación. No obstante, todavía ha de resolverse el debate “NO-ON” (Vlaeminck *et al.*, 2011). La “escuela NO” postula que las primeras formas NO_y fueron abióticas y anóxicas y que los bioprocesos anaeróbicos que las consumían (anammox, amonificación y desnitrificación) habrían emergido antes de producirse el GOE. La “escuela ON” postula el origen secundario (biótico y óxico) de dichas formas NO_y .

M. Martínez Luque-Romero *et al.* (2010) han propuesto que si se considera el principio de conservación:

$$[d(\text{cNr})/dt] - [d(\text{N}_2)/dt] = 0 \quad (8.23)$$

donde cNr es el nitrógeno reactivo circulante (el que está disponible, bien porque no esté inmovilizado en sedimentos iNr o en organismos NBM), es decir, que si en todo momento las velocidades de nitrificación y desnitrificación han de ser iguales, la evolución del ciclo del nitrógeno puede fraccionarse en tres etapas o regímenes.

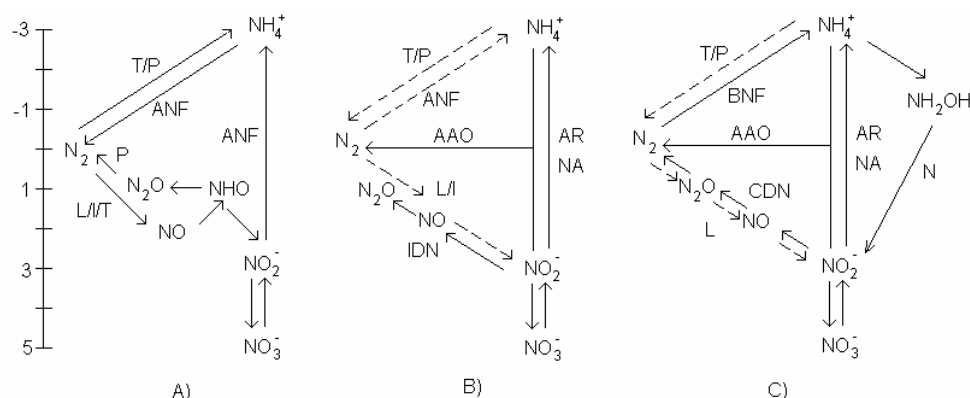
a) Régimen pre/protobiótico. Como el NH_3 , la molécula esencial para fabricar NBM, se rompe por encima de 800°C , parece razonable comenzar por un abundante reservorio de N_2 atmosférico ($4 \times 10^9\text{ Tg}$), a partir del cual podría haberse formado el depósito de Nr (Brandes *et al.*, 1998). A él también contribuirían los aportes meteoríticos y cometarios (Tabla 8.4).

Tabla 8.4. Presupuesto del Nr abiótico (D. Nna-Mvondo *et al.*, 2005).

Nr		FUENTE	ESTIMACIÓN (Tg. a^{-1})
Terrestre	NO	Relampagueo (volcanismo)	1-10
		Calentamiento postimpacto	1
		Relampagueo (tormentas)	0,1
	NH_4^+	Sistemas hidrotermales	10^{-2} -1
Extra-terrestre	NH_4^+	IDP	10^{-2}
	HCN	Cometas	10^{-5} - 10^{-6}

El NO generado por relampagueo e impactos, el NH_4^+ hidrotermal y el HCN cometario y atmosférico preGOE habrían constituido el “ciclo” abiótico del nitrógeno (Fig. 8.23 A). Los incipientes organismos se pudieron aprovechar de este Nr abiótico (junto con procesos de cianogénesis, síntesis de Fischer-Trops y formación de tioésteres y, por consiguiente, rutas no enzimáticas equivalentes a la del acetil-CoA y al ciclo de Krebs reductivo). El agotamiento del Nr prebiótico condujo a una “crisis del nitrógeno” (R. Navarro-González *et al.*, 2001). Esta escasez de Nr, desequilibrio en la razón cNr/N_2 , o $[\text{d}(\text{cNr})/\text{dt}] < [\text{d}(\text{N}_2)/\text{dt}]$, provocada tanto por la disminución de la formación de NO como por la absorción de sus derivados por los primeros sistemas vivos, presionó sin duda para que emergieran procesos bióticos estabilizadores.

Figura 8.23. Ciclo del nitrógeno en las épocas pre/protobiótica (A), biótica anóxica (B) y biótica óxica (C). Las flechas discontinuas son contribuciones minoritarias. ANF y BNF son fijación (como amonio) abiótica y biótica.



b) Régimen biótico. La evolución de los primeros procesos enzimáticos instauró el reciclaje $\text{cNr} \leftrightarrow \text{N}_2$ (ciclo en sentido estricto) y $\text{d}(\text{cNr})/\text{dt} = \text{d}(\text{N}_2)/\text{dt}$. A las actividades enzimáticas del ciclo GS-GOGAT (Ver 8.3.II.C) se irían añadiendo las reacciones facultativas (asimilación del nitrato) y anaeróbicas (anammox, respiración amonifi-

cante y desnitrificación incompleta) que completarían el ciclo biótico anaerobio (Fig. 8.23 B). La disponibilidad de Cu completa la desnitrificación y la de O₂ posibilita la oxidación aeróbica del amonio (nitrificación). El ciclo biótico óxico se representa en la Fig. 8.23 C.

Hasta hace poco se pensaba que la fijación biológica de nitrógeno era un proceso primitivo. En favor de ello se esgrimían indicios geoquímicos (disponibilidad de hierro y molibdeno) y filogénicos moleculares (los genes de la fijación *nifDK* y *nifEN* se han encontrado en organismos de los tres Dominios; Fani *et al.*, 2000). No obstante, existen razones que permiten pensar en la improbabilidad de que LUCA poseyera alguna de las nitrogenasas con la función actual:

- i) Los genes *nif* están agrupados y son propensos a la transferencia horizontal.
- ii) Los eucariotas simbióticos fijadores carecen de organulos especializados.
- iii) La reacción de la nitrogenasa es muy costosa desde el punto de vista energético (16 moles de ATP por mol de N₂).

c) Régimen antrópico

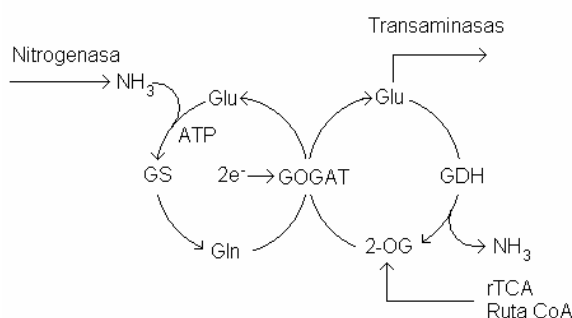
Aunque los procariotas catalizan la mayoría de los pasos del ciclo del nitrógeno, la cantidad del Nr antropógeno que entra en los ecosistemas continentales en la actualidad supera al Nr natural. Lo mismo puede decirse para muchos de los otros elementos CHNOPS. Aunque J.N. Galloway *et al.* (2008) han estimado que sólo se conoce el destino de 35 % de las entradas de Nr a los ecosistemas terrestres, tanto la observación como la teoría sugieren que el Nr se está acumulando en suelos, vegetación y mantos freáticos. Este bloqueo antropógeno de la circulación nitrogenada, $d(cNr)/dt > d(N_2)/dt$, se debe a la síntesis artificial de Nr (correlacionada con el aumento demográfico humano) y podría calificarse de “segunda crisis” del nitrógeno.

Si se demuestra que el recientemente descubierto proceso de desnitrificación intraaeróbica (K.F. Ettwig *et al.*, 2010) es una respuesta microbiana al comportamiento humano, habrá que admitir que se trata de un ejemplo verdaderamente notable de lo que A.F. Free y N.H. Barton (2007) denominan “Gaia homeostática”, es decir, la hipótesis de que los *feed-backs* entre la vida y su ambiente estabilizan el rango de la habitabilidad terrestre.

C) Ciclo GS-GOGAT

Parece probable que las actividades del ciclo de la glutamina sintetasa/glutamato sintasa y de la glutamato deshidrogenada (o sus antecesoras) estuvieran presente en LUCA ya que tales reacciones conectan los ciclos del nitrógeno y carbono y son absolutamente esenciales para la vida. Esta idea está apoyada por el hecho de que las enzimas que catalizan la incorporación de amonio a los esqueletos carbonados y la amonificación (mineralización) son universales (J. Raymond, 2005).

Figura 8.24. Ciclo GS-GOGAT.



D) PAPEL DEL FOSFATO

Con independencia del origen autótrofo o heterótrofo del metabolismo, es inquestionable la preponderancia de los compuestos fosfatados en el origen y evolución del metabolismo, tanto en lo que se refiere a los aspectos sintéticos como a los de la conversión energética. “Donde hay vida, hay fósforo” (L. Todd, 1981).

G. Arrhenius *et al.* (1997) han comentado que la idoneidad de los compuestos fosfatados se basa en un compromiso entre estabilidad y reactividad específica. La formación de un diéster requiere como mínimo la participación de un elemento trivalente con objeto de evitar ataques nucleofílicos (hidrólisis) que rompan los enlaces. Aunque otros compuestos distintos al fosfato (vanadatos y arseniatos) podían haber satisfecho este requisito, son menos abundantes y más propensos a la reducción.

a) Origen

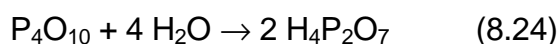
A.W. Schwartz (1997), basándose en la presencia de ácidos metil y etilfosfónicos en el meteorito de Murchinson y en el comportamiento análogo de los ésteres fosfóricos ($R-O-PO_3H_2$) y de los ácidos fosfónicos ($R-PO_3H_2$), ha propuesto que éstos podrían haber sido una fuente primaria de fósforo.

Se sabe que ya había fosfato organogénico en forma de apatito $[(PO_4)_3Ca_5(F, Cl, OH)]$ hace 3,86 Ga. El fosfato cálcico es bastante insoluble y en disolución sólo alcanza una concentración μM . El fosfito es mil veces más soluble y se ha propuesto que sus sales podrían haber sido más primordiales. D. Glindemann *et al.* (1999) han obtenido fosfito por reducción de ortofosfato mediante experimentos de descarga en atmósfera de nitrógeno y metano.

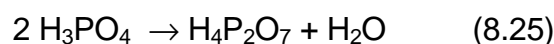
b) Evolución

En lo referente a la evolución del fosfato como agente metabólico universal en la conversión energética, H. Baltscheffsky (1997) ha propuesto la serie siguiente:

i) Producción volcánica de P_4O_{10} e hidrólisis a PPi :



ii) Producción catalítica de PPi a partir de Pi :



La catálisis habría sido inicialmente inorgánica y posteriormente enzimática. *Rhodospirillum rubrum* tiene una PPi sintasa (mucho más simple que la ATP sintasa) como paso final de la fotofosforilación.

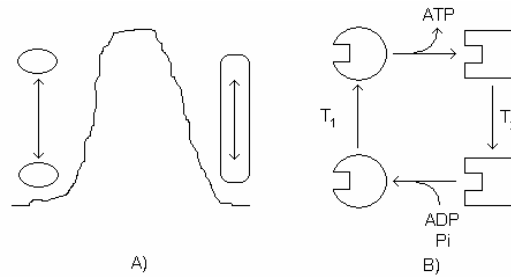
iii) Anclaje a la membrana de una enzima análoga (y de bucles redox) para que pudiera producirse el acoplamiento quimioosmótico.

iv) Sustitución del PPi por ATP.

A.W.J. Muller (1985) y A.W.J. Muller y D. Schulze-Makuch (2006), basándose en la idea de que los gradientes de temperatura son ubicuos, máxime en la época del origen de la vida, han propuesto la hipótesis de la termosíntesis como un posible mecanismo de transducción energética, especialmente en ambientes oscuros o pobres en nutrientes. Aunque el principio de Kelvin-Planck prohíbe la conversión del calor en energía libre en los sistemas isotérmicos, dicha transformación es perfectamente posible en los sistemas que operan cíclicamente entre dos estados separados por un gradiente de temperatura (máquina de Carnot). En la Fig. 8.25 A se muestran dos posibles termótrofos las proximidades de un humero submarino o un montículo hidrotermal con estructuras internas (vacuolas) capaces de atrapar el gradiente térmico.

Según estos autores la proteína pF_1 , progenitora de la subunidad β del complejo F_1 de la ATPasa actual, podría haber operado como una máquina térmica. En la ATPasa, el cambio de conformación de F_1 que libera el ATP es proporcionado por la energía que le suministra F_0 . En la pF_1 , dicha liberación se debería al desplegamiento térmico (Fig. 8.25 B).

Figura 8.25. Posibles termótrofos (A). Termofosforilación (B).



Según A.W.J. Muller (2005), la síntesis primordial de una proteínoteca que contuviera proteínas del tipo pF_1 con la capacidad de condensar substratos daría origen al Mundo del RNA. ¿Está relacionada esta proteínoteca con las proteínas GADV?. Dicha síntesis sólo puede establecerse experimentalmente.

9. CÓMO V. MODELOS SINTÉTICOS

Desde una perspectiva ascendente sintética se postula la emergencia de un sistema químico físico capaz de vivir (*ur-organism*) y desde el punto de vista descendente analítico se infiere un antepasado universal (LUCA). E. Smith *et al.* (2006) han indicado que ambos constructos deben estar históricamente relacionados. Esta hipótesis podría confirmarse empleando abordajes descendente sintético (teoría de sistemas, vida e inteligencia artificiales) y ascendente analítico (exploración planetaria).

9.1. INTRODUCCIÓN

El hecho de que se hayan simulado muy bien toda suerte de sistemas físicos (fluidos, explosiones, comportamiento de materiales, etc.), pero no tan bien sistemas biológicos, ha llevado a postular a R. Brooks (2001) la necesidad de encontrar “algo nuevo” ¿de naturaleza cuántica o matemática? Es la vieja cuestión de la naturaleza de la vida con un rostro puesto al día. Además, no puede descartarse la idea de que exista una vida “amolecular” porque los organismos digitales tienen muchas propiedades de la vida (A.N. Pargellis, 1996) y se basan en pulsos de corriente eléctrica. Los organismos “moleculares” actuales procesan información mediante potenciales de acción, que sólo son cambios de voltaje electroiónicos producidos en la membrana celular. No obstante, como ésta se fabrica con moléculas, la mayoría de los investigadores del origen de la vida consideran la biogénesis molecular

La mejor forma de comprobar la precisión de los conocimientos biológicos actuales consiste en modificar sistemas vivos naturales o construir diferentes versiones de los mismos, objeto de la biología sintética (término propuesto por E.T. Kool, 2002), para comparar sus comportamientos con las expectativas teóricas. La biología sintética emplea técnicas de la biología de sistemas y computacional (teoría de grafos, lógica booleana, ecuaciones diferenciales y autómatas celulares) y de la biología molecular (autoensamblaje, reconstitución *in vitro* e ingeniería genética) para construir vida e inteligencia artificiales (AL, AI). Aunque éstas son un viejo sueño del hombre desde la época de R. Descartes (1596-1690), su formalización como disciplina científica, encuadrada en Teoría de la complejidad o TOC (Ver 1.1.III), no comenzó hasta el congreso de Los Álamos (Santa Fe) de 1987. La vida artificial, un campo “siempre prometedor y siempre desilusionante” (E. Regis, 2009), puede ser blanda (digital), húmeda (química) o dura (robótica). Los antecedentes de AL y AI se encuentran en las investigaciones de los lógicos y matemáticos de los años 30 y 40 del siglo pasado.

I. AUTÓMATA DE VON NEUMANN

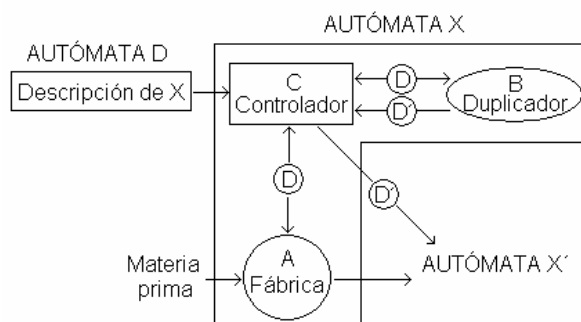
Un autómata es una máquina semoviente formada por un conjunto de entradas, estados, salidas y reglas operacionales describable en términos formales. Los estados determinan lo que puede realizar la máquina (dispensar latas de cerveza, escribir textos o formar patrones geométricos, por ejemplo). Antes de que la biología molecular estableciera el requisito imprescindible mínimo de la vida (acoplamiento de topología, información y metabolismo), J. von Neumann (1903-1957) concibió en 1948 un “modelo cinético” de autómata autorreproductor (Cuadro 9.1) porque creía que la autorreproducción (metabolismo y replicación) era la esencia de la vida (los

productos fabricados por máquinas son más sencillos que éstas pero una célula hija es tan compleja como la célula madre).

Cuadro 9.1. Autómata reproductor de J. von Neumann.

- El autómata reproductor de von Neumann (Fig. 9.1 A) está formado por los siguientes elementos:
- A es un autómata constructor (fábrica) que genera un producto $X' = (A' + B' + C')$ al entregársele una instrucción $D = \beta(X)$ conteniendo la descripción lógica de X.
 - B es un autómata copiador (duplicador) capaz de hacer una copia $\beta(X')$ de $\beta(X)$.
 - C es un autómata regulador (controlador) que incorpora $\beta(X')$ al producto X' fabricado por A.

Figura 9.1. Elementos del autómata reproductor de von Neumann.

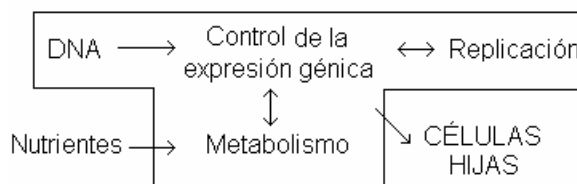


Von Neumann también consideró la posibilidad de evolución al agregar un módulo E susceptible de mutación. Este modelo cinético de autómata reproductor no capturaba los requisitos lógicos mínimos de la autorreproducción (p.e., no hay un sensor que discrimine materias primas) y, siguiendo los consejos de S.L. Ulam (cit. C. Emmeche, 1998), von Neumann comenzó a trabajar en los autómatas celulares (AC), en los que los movimientos se ejecutan transfiriendo información de célula a célula. Los AC usados actualmente son mucho más simples que los estudiados por von Neumann (las células tienen menos estados) y pueden autorreproducirse (C.G. Langton, 1984). En 6.3.2 III-1 A2 se ha descrito brevemente el funcionamiento de un AC con fines de simulación.

F.J. Dyson (1970) estableció analogías entre la máquina de von Neumann y la célula (Fig. 9.2):

- el constructor es la maquinaria transcripcional y traduccional,
- el copiador es la maquinaria de la replicación y
- el regulador es el aparataje que controla la expresión génica.

Figura 9.2. Lógica de la máquina celular.



Pero parece que la autodescripción de una célula no es formal (Cuadro 9.2).

Cuadro 9.2. Computabilidad.

Los procesos susceptibles de descripción algorítmica se dice que son computables. Dicho con más precisión: si, dados una entrada aleatoria y un programa, una máquina de Turing es capaz de calcular un resultado en un tiempo finito, el proceso es computable. Un algoritmo es una regla de recurrencia y equivale al uso del cálculo λ (A. Church, 1934) o a la operación de una máquina de Turing (A. M. Turing, 1936).

Una máquina de Turing es un ordenador ideal (sin fallos ni límites de espacio) cuyo funcionamiento interno no se especifica ("caja negra"). En un instante t se encuentra en un y sólo un estado q_n de n posibles. En el instante siguiente $t+1$, la máquina se mueve al estado q_{n+1} en respuesta a las influencias del mundo exterior, representado por una cinta infinita dividida en celdillas conteniendo símbolos de un conjunto s_m . El doblete (q_t, s_t) define la acción siguiente que puede alterar la situación actual de tres formas posibles:

- a) El símbolo s_t se puede cambiar o no por otro s_{t+1} .
- b) La cinta se puede mover o no una celdilla a izquierda o derecha.
- c) El estado q_t puede cambiar o no a otro.

Lo esencial de la máquina de Turing es la tabla de mandos $q_n \times s_m$ o conjunto de acciones que puede realizar. Una máquina con n estados y m símbolos equivale a otra que tenga $8nm$ estados y 2 símbolos.

II. VIDA ARTIFICIAL (DIGITAL Y BIOLÓGICA)

Según J. Hoffmeyer (1975) la vida contiene una autodescripción digital (programa) pero también aspectos analógicos epigenéticos (no computables) que interactúan con el ambiente. Un programa no puede reproducirse a sí mismo. El F-tipo (comportamiento) no puede predecirse a partir del G-tipo (reglas operacionales).

S. Wolfram (1984), desarrollando las ideas de von Neumann, inventó AC unidimensionales extendidos en el tiempo (la generación $t+1$ se dibuja en la pantalla del ordenador debajo de la t) que se comportan como sistemas dinámicos muy útiles para modelar los procesos morfogenéticos básicos. El autómata describe una trayectoria (es arrastrado) por el espacio de estados hasta atractores independientes de las condiciones aleatorias iniciales. De acuerdo con ello, el comportamiento del AC se califica como "muerto, periódico, caótico y complejo" (clases cualitativamente análogas a los atractores de los sistemas dinámicos: puntos, ciclos límite, atractores caóticos y bifurcaciones). Los AC complejos están "informáticamente vivos" (formalmente indecidibles) porque no hay garantía de que, dados un estado inicial y una regla, se pueda predecir la secuencia evolutiva (que sólo es comprobable por simulación).

Los trabajos sobre AL del Congreso de Los Álamos fueron publicados por C.G. Langton en *Artificial life* (1989). Los axiomas en que se basa y algunas de las muchas críticas que han recibido se resumen en la Tabla 9.1.

Tabla 9.1. Los "siete mandamientos" de la vida artificial y sus críticas (C. Emmeche, 1998).

N	A) AXIOMAS	B) CRÍTICAS
1	La vida artificial estudia todas las formas posibles de vida.	La vida artificial es la Biología de lo imposible.
2	Los estudios de vida artificial emplean el método sintético.	Un organismo sólo puede sintetizarse desde dentro (autopoiesis).
3	Lo "artificial" de la vida artificial se refiere a los componentes.	La vida artificial es irreal.
4	Toda la vida es forma y, por tanto, independiente del medio.	Toda la vida es material.
5	La síntesis de vida artificial es desde abajo hacia arriba (autoorganización).	La vida quebranta las reglas.
6	La información se procesa en paralelo.	
7	La vida artificial tiene un comportamiento emergente (no lineal).	La vida es un proceso abierto (ontológica y filogénicamente).

La versión fuerte de AL la constituye el axioma 4. Según C.G. Langton (1984) y F.J. Dyson (1999) la lógica de un organismo (información, DNA o *software*) se puede separar de su base material (metabolismo, enzimas y metabolitos, *hardware*). La vitalidad es una propiedad de la forma, no de la materia. Dyson cree que si existen mecanismos apropiados de autoensamblaje, una protocélula artificial sencilla

puede crecer espontáneamente en un régimen alejado del equilibrio y dividirse sin necesidad de replicar el *software* (que sería una adquisición postrior). Cuando por una computación programada aparecen objetos con apariencia de vida se puede hablar de realización de nuevas formas de vida y no simplemente de simulación de vida. El contraargumento 4 no niega que en otros medios pueda aparecer vida (basada o no en el carbono) sino la independencia de la vida del medio.

P. Cariani (1992) ha indicado que aunque la computación puede abstraerse del sustrato físico y es determinista, la medición no puede y es no determinista (interpretación de Copenhage-Götingen de la Mecánica cuántica). Según este autor, la vinculación organismo-ambiente puede ser de varios tipos:

- a) Analógica. Las entradas y salidas no usan símbolos.
- b) Computación. Las entradas y salidas son simbólicas. Es una operación sintáctica.
- c) Medición/control. Son operaciones semánticas que, respectivamente, usan entradas no simbólicas y simbólicas y salidas simbólicas y no simbólicas.

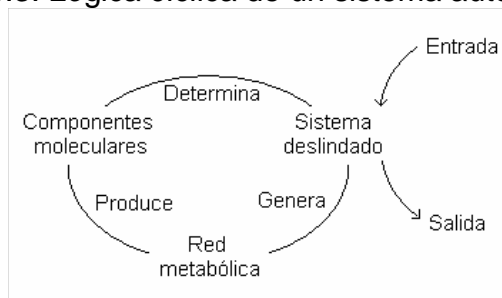
La elección adecuada de computaciones, mediciones y controles produce operaciones pragmáticas o teleonómicas. La vida mantiene una permanente relación pragmática con el ambiente. La muerte de un organismo biológico es un proceso cuya delimitación con el ambiente se borra lentamente pero la muerte en AL es un cambio momentáneo de estado de sí a no (C. Emmeche, 1998).

Entre los investigadores de la vida digital y la vida química sigue existiendo un acalorado y fructífero debate cuyo desenlace (si lo hay) será uno de los hitos de la historia del pensamiento.

III. AUTOPOIESIS

El concepto de autopoiesis (H. Maturana y F. Varela, 1996) define la vida mínima como un sistema capaz de automantenerse debido a una red de reacciones internas que regeneran todos sus componentes. Aunque físicamente es abierto, desde una perspectiva epistemológica es cerrado, dado que no se pueden identificar un principio y un final. El cierre operacional caracteriza al sistema autónomo por autorreferencia ya que produce sus propias reglas de existencia (Fig. 9.3 y Cuadro 1.4).

Figura 9.3. Lógica cíclica de un sistema autopoietico.



El criterio demarcador de un sistema autopoietico es la capacidad para fabricar desde dentro su frontera a partir de material externo (P.L. Luisi, 2006). Lo primordial es el contenedor y la lógica. Información, reproducción y evolución son accesorios. Una entidad autopoietica tiende a mantener su identidad y no le urge cambiar. Si la necesidad la obliga, lo hará con las mínimas modificaciones. La vida debe operar con la permanente contradicción autonomía-dependencia del entorno. El medio crea la vida y la vida crea al medio (coemergencia). Ésta interacción se denomina "cognición". La autopoiesis trasciende la vida mínima y puede extenderse a niveles superiores de

organización. Se trata, por tanto, de un concepto enmarcado en la Teoría General de Sistemas que, aunque principalmente está interesado en el por qué de la vida, también tiene repercusiones biogénicas (desde los puntos de vista sintético y robótico).

La célula mínima autopoiética se define por la competencia entre las velocidades de las reacciones de generación y descomposición (Fig. 9.4 A):

$$V_g = dM/dt \quad (9.2)$$

$$V_d = - dM/dt \quad (9.2')$$

y los posibles resultados se expresan en la Tabla 9.2.

Tabla 9.2. Dinámica de la célula mínima autopoiética.

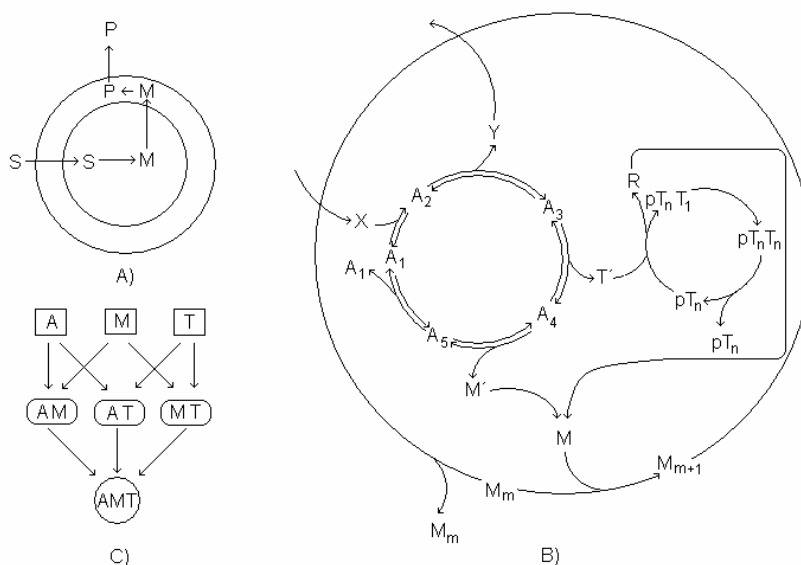
VALORES RELATIVOS DE V	RESULTADOS
$V_g = V_d$	Homeostasia
$V_g > V_d$	Crecimiento y reproducción
$V_g < V_d$	Desintegración

Un modelo autopoiético químico concebido para explicar la biogénesis es el quimiotón (T. Gánti, 1997, 2003), un autómata autocatalítico formado por el acoplamiento estequiométrico de un triplete de subsistemas autocatalíticos: metabolismo A, información T y frontera M (Cuadro 9.3).

Cuadro 9.3. Teoría del quimiotón.

El quimiotón (autómata químico o fluido) es una organización química mínima que satisface los criterios de T. Gánti (1966) para definir la vida (Ver Cuadro 1.2). Originariamente se componía de: a) un ciclo principal que experimenta una serie de cambios ontogénicos y b) un sistema equilibrante responsable de la organización a pesar de los cambios externos e internos. En 1974 se añadió el tercer subsistema (una compartimentación formada por una membrana lipídica). T. Gánti ha publicado un tratado seminal en dos volúmenes (*Chemoton theory*, 2003) que sus discípulos han calificado como “mina de oro”. Lo que sigue es una descripción muy breve de los puntos más sobresalientes extraída de J. Griesemer y E. Szathmáry (2009).

Figura 9.4. Sistema autopoiético químico (A). Quimiotón (B). Rutas hacia la síntesis del quimiotón (C).



El quimiotón es un supersistema químico autocatalítico capaz de automantenimiento, proliferación y evolución que está compuesto por tres subsistemas: material genético (T) replicable mediante plantilla, una red metabólica equilibrante carente de enzimas (A) y una membrana (M) susceptible de crecimiento (Fig. 9.4 B). Los subsistemas individuales y el supersistema en su conjunto pueden ser indefinidamente estequiométricos.

a) El problema clave del origen de la vida es encontrar las reacciones apropiadas. Puesto que éstas son una fracción muy pequeña de las posibles, hay que suponer que agentes como la compartimentación y la catálisis de superficie ejercieron los efectos canalizadores que impidieran las reacciones colaterales indeseadas. El quimiotón puede crecer y dividirse o pararse dependiendo de las concentraciones de X e Y y de la naturaleza de los acoplamientos. Los análisis cinéticos han puesto de manifiesto que los acoplamientos de tipo "o" son sensibles a las constantes de velocidad y tienden a limitar la estabilidad del quimiotón aunque ligen estequioméricamente subsistemas estables. Así, si A_3 puede transformarse en A_4 o T' y sucede que $dT'/dt \gg dM'/dt$, la replicación de la plantilla proseguirá sin que el sistema se divida y acabará rompiéndose la membrana.

b) Para soslayar la catástrofe del umbral del error y asegurar la coexistencia de oligómeros se ha propuesto el mecanismo corrector estocástico (Ver 6.3.2.II-1.B1) y que dichas moléculas realicen funciones útiles para la membrana.

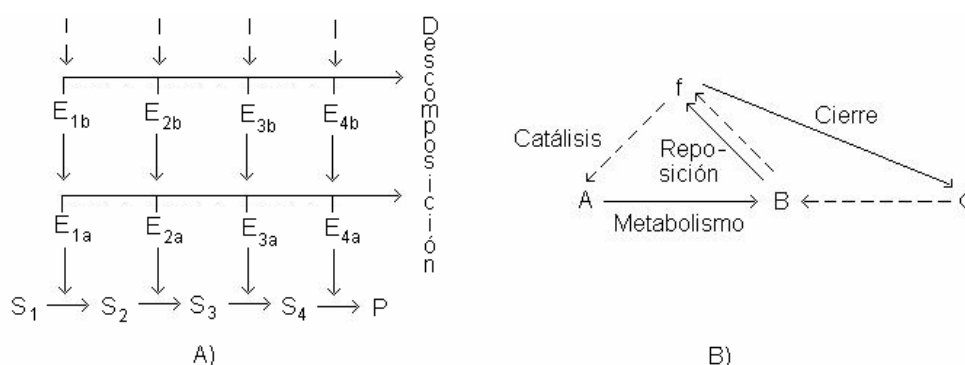
c) Al quimiotón pueden incorporarse ribozimas.

Los sistemas protocelulares o infrabiológicos (Fig. 9.4 C) carecen de, al menos, uno de los componente esenciales de los sistemas vivos mínimos pero se trata de entidades autopoieticas que pueden someterse a experimentación/simulación.

IV. SISTEMAS (M, R)

R. Rosen propuso a finales de los cincuenta del siglo pasado los sistemas de metabolismo y reposición [sistemas (M, R)] para tratar de caracterizar la vida. Aunque el lenguaje y el énfasis son distintos de los usados en las teorías de Kauffman y Maturana y Varela, comparten con ellas la idea de cierre epistemológico. Existe una diferencia fundamental entre máquinas y organismos. Las primeras requieren agencias externas tanto para construirlas como para mantenerlas. En los organismos, la autoorganización y el automantenimiento son funciones internas. La característica fundamental de un organismo es la capacidad de conservar su integridad (invarianza de organización) a pesar de los cambios ambientales y de la duración limitada de sus componentes: los organismos están cerrados a la causación eficiente.

Figura 9.5. Las enzimas son también metabolitos (A). Circularidad metabólica (B). Causas materiales (—) y eficientes (---).



Para encontrar las soluciones adecuadas, el metabolismo debe formularse algebraicamente. Las enzimas E son operadores que transforman las moléculas admisibles de entrada A (a_1, a_2, \dots) en moléculas de salida B (b_1, b_2, \dots) de manera que puede escribirse $E((a_1, a_2, \dots)) = (b_1, b_2, \dots)$. Pero las enzimas son, a su vez, productos inestables del metabolismo que requieren otros catalizadores, todo lo cual implica una regresión infinita, y el cierre puede representarse por la ecuación:

$$\beta(f) = \Phi \quad (9.3)$$

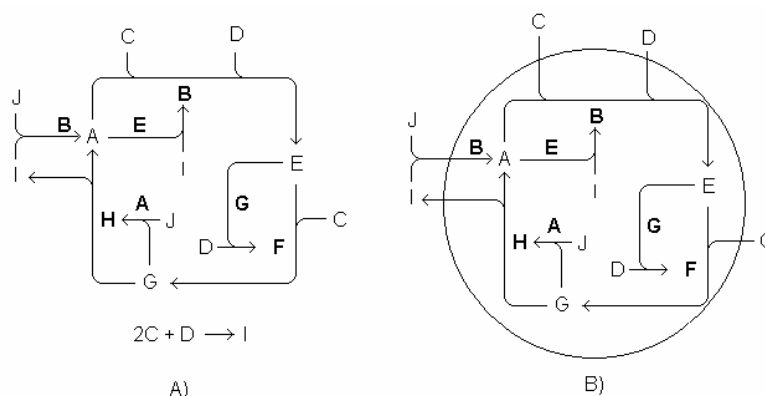
en la que β es una propiedad de los metabolitos B que actúan sobre las enzimas f. El cierre se consigue a través del mecanismo que se representa en la Fig. 9.5.

A. Cornish-Bowden y M.L. Cárdenas (2006, 2007) han presentado un modelo cinético (Cuadro 9.4) que cumple los requisitos de los sistemas (M, R) y creen que al complementarlo con alguna propiedad que represente su identidad (una partición o membrana) podría ser mantenido y modificado a través de las generaciones.

Cuadro 9.4. Modelo de Cornish-Bowden y Cárdenas (2007).

- Las condiciones para que el sistema (M, R) de la Fig. 9.6 A tenga una organización invariante son:
- Las moléculas C, D y J se encuentran disponibles en el ambiente en cantidades ilimitadas y son capaces de difundir a través de la partición hacia dentro y hacia fuera.
 - Las moléculas C, D, I y J tienen propiedades químicas que permiten soportar la existencia del ciclo y no tienen otras que interfieran significativamente con las anteriores.
 - Las propiedades termodinámicas son tales que la reacción global $2C + D \rightarrow I$ es irreversible.
- Es cierto que el cumplimiento de las condiciones anteriores no es muy probable. Pero los autores recalcan que ninguna de ellas contradice las leyes de la Química.

Figura 9.6. Modelo de sistema (M, R) con invarianza de organización (A) y con identidad (B).



V) CÉLULA MÍNIMA Y CIBERNÉTICA

A.V. Melkikh y V.D. Seleznev (2008) han abordado las etapas más primitivas de la biogénesis desde el punto de vista cibernético ya que la presencia de un controlador en un sistema material apropiado puede emplearse como definición de vida. Según estos autores un transductor energético (o máquina molecular) sencillo no puede ser simultáneamente eficiente (tener un rendimiento cercano al 100 %) y robusto (ser resistente a las fluctuaciones externas). Para un sustrato cargado (Z) o neutro (0) se cumplen las siguientes ecuaciones:

$$(x^Z) = (y^Z) \exp [\Delta\mu/2 K_B T] \quad (9.4)$$

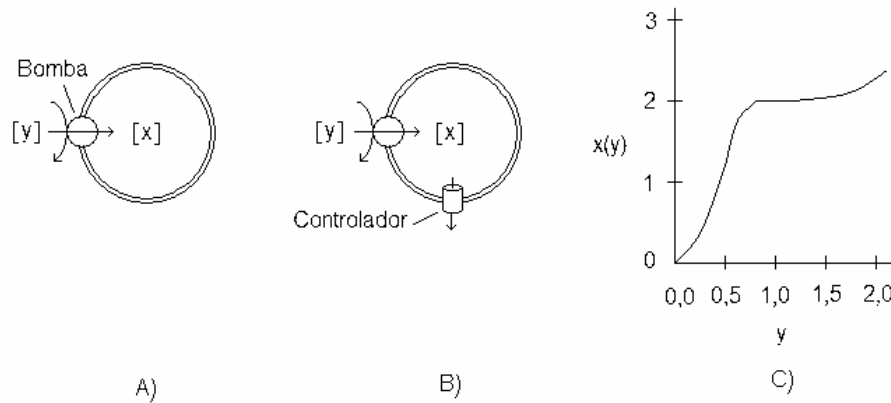
$$(x^0) = (y^0) \exp (\Delta\mu) \quad (9.4')$$

siendo x e y las concentraciones intra y extraprotocelulares. Por tanto:

- Aunque $\Delta\mu$ no sea muy grande, la razón x/y sí puede serlo.
- Un transductor sencillo no requiere selección ni replicación previas.

c) x es directamente proporcional a y , por lo que la protocélula representada en la Fig. 9.7 A no es robusta dado que carece de un mecanismo que se oponga a la variación de x .

Figura 9.7. Sistema de transporte eficiente (A) y controlado (B) de una protocélula. El sistema B es robusto en las proximidades del punto crítico (C).



Una célula mínima debe incorporar un controlador cuasiestacionario (un mecanismo que controle una variable independiente del tiempo). Este controlador puede ser un canal (Fig. 9.7 B) u otra bomba.

Considerando el primer caso (más sencillo) se tiene que cumplir:

$$C(x e^{\Delta\mu} - y) + P(y) (x-y)=0 \quad (9.5)$$

siendo C una constante que caracteriza la velocidad de la bomba y $P(y)$ la penetrabilidad de la membrana. Para que x se mantenga constante, P debe variar según y . Un controlador de tipo canal confiere cierta robusted a la protocélula (Fig. 9.7 C).

9.2. BIOLOGÍA SINTÉTICA

Una célula viva se compone de un conjunto de materiales inertes. ¿Cómo se puede convertir la materia no viva en una célula viva? (S. Rasmussen *et al.*, 2009).

I. CÉLULAS MÍNIMAS

Los procariotas más simples conocidos son los endosimbiontes de los Psíidos, *Carsonella rudii* (160 kb, 189 genes), y de los Áfidos, *Buchnera aphidicola* (450 kb, 400 genes), y el parásito obligado humano carente de pared *Mycoplasma genitalium* (540 kb, 482 genes). Al comparar éste con *H. influenzae* (Ver 7.2.1), C.A. Mushegian y E.V. Koonin (1996) propusieron el complemento mínimo de 256 genes de proteínas. Desde este trabajo pionero se han realizado esfuerzos para estrechar el cerco del concepto de célula mínima considerando dos puntos importantes:

- La noción de célula mínima debe definirse en relación con las condiciones ambientales. El caso ideal es riqueza de nutrientes y ausencia de otras tensiones.
- La metodología disponible incluye mutagénesis masiva por transposones, inhibición génica con RNA antisentido e inactivación génica sistemática.

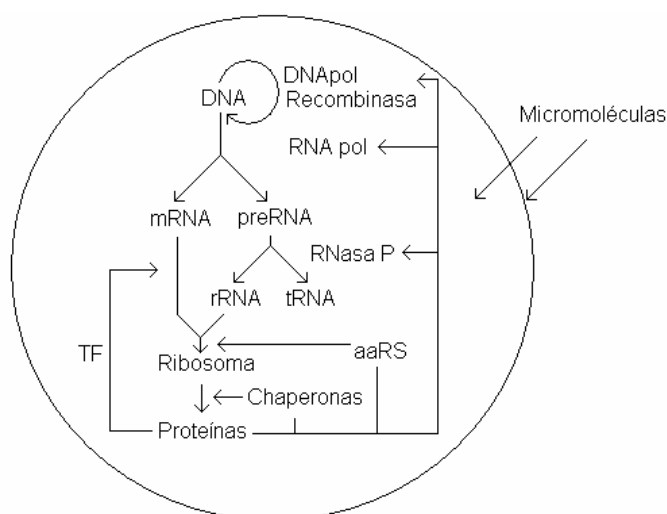
Como se ha visto en 7.2.1, R. Gil *et al.* (2004) han propuesto el complemento mínimo de 206 genes codificadores de proteínas (Tabla 9.3). J.I. Glass *et al.* (2006) han elevado la cifra a 387 genes codificadores de proteínas más 43 genes estructurales de RNA. Estos autores han indicado que lo más sorprendente es que un centenar de la supuestas proteínas tienen función desconocida.

Tabla 9.3. Genes esenciales de la célula mínima de R. Gil *et al.* (2004).

PROTEÍNAS
Maquinaria de la replicación virtualmente completa
Sistema de reparación muy rudimentario
Maquinaria de la transcripción virtualmente completa
Maquinaria de la traducción casi completa
Sistema elaborado de procesamiento y plegamiento de las proteínas
FtsZ para la división celular
Transportadores
Fosforilación a nivel de sustrato
Rama no oxidativa de la ruta de las pentosas-fosfato
Biosíntesis de fosfatidiletanolamina
Ruta de reciclaje de los nucleótidos
Síntesis de tetrahidrofolato, NAD ⁺ , FAD, tiamina-PP, piridoxal-P y CoA

La síntesis de una célula mínima tiene que responder la pregunta de R.F. Service (2005) “¿Hasta dónde llega el autoensamblaje?”, una de las 25 cuestiones que la revista *Science* ha propuesto para solucionar en el próximo cuarto de siglo.

Figura 9.8. Redes de la célula mínima de Forster y Church.



A.C Forster y G.M.Church (2006), basándose en consideraciones genómicas, genéticas y bioquímicas han concebido una célula mínima (Fig. 9.8) con las siguientes características:

- Genoma de DNA circular con replicación en círculo rodante y compuesto por 38 genes de RNA y 113 genes de proteínas.
- Transcripción por una RNA pol monocatenaria.
- RNasas para el procesamiento de los preRNA.
- Traductoma mínimo del tipo de *E. coli* (con el 96 % de las proteínas).
- Chaperonas del tipo GroEL/ES.

Desde el punto de vista biosintético, la célula mínima filogénica es un sistema demasiado complejo para poderlo abordar con los conocimientos actuales. P.L. Luisi *et al.* (2002, 2006) se han preguntado si tanta complejidad es un atributo necesario de la vida mínima: los invariantes de un sistema que permiten calificarlo de vivo (homeostasia, reproducción y evolución). La reproducción como proceso estadístico y la evolución como fruto de la selección o deriva. En la Tabla 9.4 se resumen las características de sistemas modelo abordables con métodos semisintéticos-sintéticos.

Tabla 9.4. Complejidad génica mínima de sistemas vivos modelo.

SISTEMA	PROPIEDADES	Nº DE GENES
Difusión libre	a1) Síntesis de DNA y RNA	150
	b1) Síntesis de proteínas	
	c1) Síntesis de membrana	
Ribosomas libres	a1)	110
	b2) Ribosomas de RNA	
	c1)	
Mínima de DNA	a3) Nucleótidopolimerasa polifuncional	50
	b) Versión simplificada de b2	
	c1)	
Mínima de RNA	a4) Replicasa de RNA	2
	b) Ribozima de síntesis de membrana	

H.O. Smith *et al.* (2003) han establecido las condiciones para ensamblar (en dos semanas de trabajo) el genoma completo (11 genes) del fago Φ X174 a partir de una mezcla de oligos de unos 40 restos. El protocolo se resume en el Cuadro 9.5.

Cuadro 9.5. Ensamblaje del genoma del fago Φ X174

- 1) Diseño y síntesis de los oligos.
- 2) Purificación en gel para reducir la contaminación con moléculas de longitud incorrecta.
- 3) Ligación de los 5'-P oligos en condiciones restringidas para eliminar las soldaduras de secuencias incorrectas.
- 4) Ensamblar los productos de ligación en genomas completos mediante PCA (extensión de los oligos terminales).
- 5) Amplificar por PCR para obtener cantidad suficiente con la que poder trabajar.
- 6) Circularizar e infectar *E. coli* por electroporación.

El DNA sintético tuvo una infectividad inferior al natural (aproximadamente un error letal por cada 500 pb) pero, sin embargo, se recobraron viriones completamente infecciosos de las calvas de lisis. El análisis secuencial de diversos aislados verificó la precisión de los genomas sintéticos.

Los autores creen que ensamblando unos 60 segmentos de 5-6 kb se obtiene un genoma celular mínimo.

II. PROTOCÉLULAS

La síntesis de una célula requiere fabricar sistemas químicos capaces de auto-mantenimiento, reproducción y evolucionabilidad. Sin embargo, la síntesis de sistemas infracelulares o protocelulares más sencillos (entidades casi celulares, CLE) también tiene relevancia teórica y práctica. Hasta la fecha se han estudiado sistemas formados por los dobletes AM, AT y MT (Ver Fig. 9.4 C).

Según R.V. Solé *et al.* (2007), el ciclo protocelular sólo consta de crecimiento y división y está íntimamente ligado a la estabilidad de la forma de la membrana del contenedor (vesícula lipídica). Si la densidad de energía libre del punto **S** de la superficie S de la bicapa es $H_b(\mathbf{S})$, la energía de la superficie protocelular es:

$$H_b = \int_S H_b(\mathbf{S}) d\mathbf{S} = \int_S [\kappa(\mathbf{S})/2] [C(\mathbf{S}) - C_0(\mathbf{S})]^2 d(\mathbf{S}) \quad (9.6)$$

siendo $\kappa(\mathbf{S})$ el módulo de pando y $C(\mathbf{S})-C_0(\mathbf{S})$ la curvatura media de la superficie de la vesícula en el punto \mathbf{S} . La minimización de la función hamiltoniana (las soluciones de $\delta H_b = 0$) permite explicar las formas vesiculares y su potencial de autodivisión.

F. Olasagasti *et al.* (2007) han indicado que el escenario para la formación de protocélulas debe considerar las condiciones que permitan el establecimiento de un conjunto de agregados supramoleculares lo suficientemente simples para que puedan aparecer por evolución química y, a la vez, lo suficientemente complejos para que puedan evolucionar a formas superiores de organización.

Las protocélulas son modelos de trabajo (prototipos) de células mínimas artificiales o cuasicélulas. S. Ramussen *et al.* (2009) han editado un libro de casi setecientas páginas titulado *Protocells* que recoge las contribuciones de los especialistas en el tema. Un asunto tan apasionante ha producido una vasta literatura. Rasmusen *et al.* indican en la Introducción del citado libro que una búsqueda realizada en 2006 produjo 435 citas para *protocell* y 1.310 para *artificial cell*. Cómo se comprenderá, es una tarea muy difícil realizar un resumen ecuánime de la bibliografía original. Ni siquiera existe un acuerdo general sobre la definición de protocélula.

9.3. TIPOS DE MODELOS

Cabe considerar modelos que incluyan progresivamente automantenimiento, crecimiento, división y evolución. Una protocélula/cuasicélula que tenga todas estas propiedades y una célula mínima son conceptos convergentes.

Tabla 9.5. Hitos de la Biología sintética.

AÑO	AUTORES	LOGRO
1973	P. Berg, S. Cohen, H. Boyer	Ingeniería genética
1983	L. Hood, M. Hundkapiller	DNA-Synthesizer
1997	T. Gánti	Qimiotón
2001	Szostak <i>et al.</i>	Requisitos para la síntesis de vida mínima
2002	A. Porohille, D. Deamer	Vesículas permeables
2003	H.O. Smith <i>et al.</i>	Ensamblaje del genoma del fago $\Phi X174$
2004	V. Noireaux, A. Libchaber	Biorreactor semisintético
2009	S. Rasmussen <i>et al.</i>	Edición de <i>Protocells</i>

I. MODELOS SINTÉTICOS

I-1. MUNDO DEL RNA

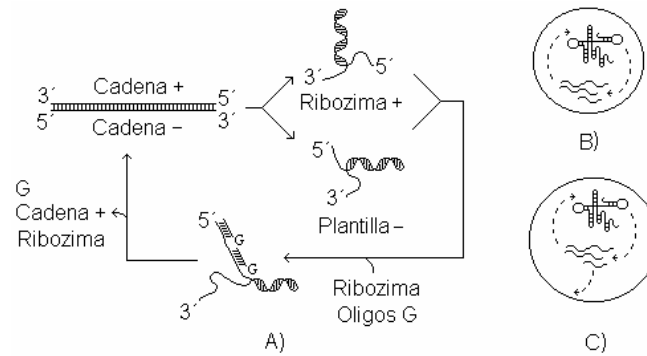
Ahora se dispone de un largo inventario de actividades catalizadas por RNA, sean naturales (R.H. Symons, 1992; G.J. Narlikar y D. Herchlag, 1997) o seleccionadas *in vitro* (D.S. Wilson y J. W. Szostack, 1999), aunque, como es obvio, no es comparable al de las proteínas.

A) MODELO DE SZOSTAK *ET AL.*

J.W. Szostak *et al.* (2001) han diseñado un protocolo para sintetizar *de novo in vitro* un sistema que pueda considerarse vivo:

- Una población de secuencias de RNA que actúen como plantillas y replicasas no es imposible si opera el ciclo propuesto en 1985 por P.A. Sharp (Fig. 9.9 A).
- Para que la población adquiriera la exclusividad que exige la evolución darwiniana tiene que aislarse del medio por compartimentación en vesículas.

Fig. 9.9. Plantillas y replicasa de RNA (A). Protocélula de RNA (B). Célula mínima (C).



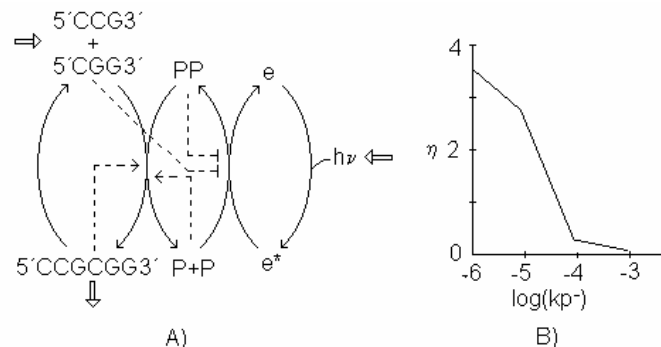
Una replicasa de RNA capaz de autorreplicarse dentro de un compartimento membranoso que pueda autoensamblarse y dividirse espontáneamente es una protocélula (Fig. 9.9 B). Para que ésta se convierta en una célula es necesario que se acoplen replicasa y membrana (Fig. 9.9 C) y que ese proceso confiera idoneidad.

A. Vlassov (2005) ha revisado las pruebas experimentales de que el RNA pueda ligarse a las membranas y abra transitoriamente canales. Existen algunos indicios. El ensamblaje de membranas está dirigido por superficies minerales. M.M. Hanczyc *et al.* (2007) están estudiando un modelo vesicular formado por RNA, micelas de ácidos grasos y arcillas. El modelo de la pizza prebiótica (Ver 6.3.2.II-1.B3) permite la posibilidad de que los parásitos egoístas muten y se conviertan en cooperadores metabólicos capaces de producir componentes membranosos.

B) MODELO DE KAUFFMAN *ET AL.*

S. Kauffman *et al.* (cit. en S. Kauffman, 2003) han propuesto una red cinética que se comporta como agente autónomo molecular. Éste es un sistema autocatalítico capaz de reproducirse y realizar ciclos de trabajo termodinámico. Sus dos propiedades más importantes (cierre catalítico y acoplamiento de reacciones ex y endergónicas) lo convierten en un modelo biogénico teórico idóneo porque es el sistema más simple al que se le puede aplicar el lenguaje teleonómico (S. Kauffman, 2007).

Figura 9.10. Esquema cinético (A) y relieve adaptativo bidimensional (B) del modelo de Kauffman *et al.*



El sistema propuesto (Fig. 9.10 A) se alimenta con dos tridesoxirribonucleótidos y luz (acoplados mediante un ciclo $PP \rightarrow P+P$) para producir un hexadesoxirribonucleótido y se describe por trece parámetros (concentraciones y constantes) cinéticos.

a) La ruta $2 \text{ tri} \rightarrow \text{hexa}$ está acoplada a la hidrólisis del PP y produce más moléculas de hexa (respecto a las obtenidas en condiciones de equilibrio).

b) La ruta hexa \rightarrow 2 tri no está acoplada y (en ausencia de catálisis) es muy lenta, por lo que hexa perdura en el sistema.

El sistema fabrica hexa más deprisa que la reacción (exergónica) 2 tri \rightarrow hexa sola. La eficiencia de replicación del hexámero (η) depende de los valores de las constantes cinéticas (Fig. 9.10 B) y si se evita la difusión manteniendo los reactivos en un espacio limitado (encapsulación, adsorción a superficies) se puede comportar como un sistema darwiniano sencillo. Según Kauffman, las reacciones químicas hacen el trabajo (conversión de muchos en pocos grados de libertad) de constreñir la liberación de energía para fabricar “cosas” incluyendo nuevas ligaduras. Este proceso autopropagante es la esencia del estado vivo.

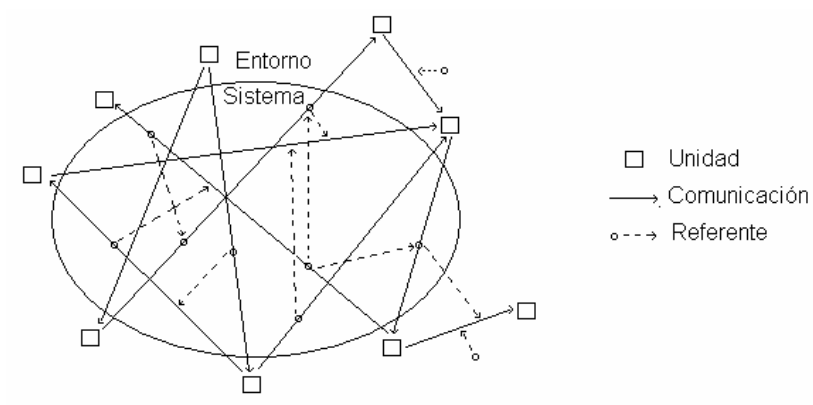
I-2. MUNDO DE LAS INTERACCIONES PROTEICAS

P. Andras y C. Andras (2005) han presentado una hipótesis llamada Mundo de las interacciones de proteína (PIW) según la cual la vida comenzó al constituirse un sistema de comunicación basado en interacciones proteicas. El fundamento lo constituye la teoría de la autopoiesis de Maturana y Valera y la teoría de la comunicación abstracta (N. Luhmann, 1996) descrita brevemente en el Cuadro 9.6.

Cuadro 9.6. Sistemas (complejos) de comunicación.

Una comunicación es una secuencia de símbolos producida por una unidad de comunicación y transmitida a otra capaz de percibirla (Ver Fig. 5.2). Un sistema de comunicación (SC) es un conjunto de comunicaciones en el que, por definición, las unidades no forman parte de él. Unas comunicaciones remiten a otras. Por tal se entiende que la secuencia contenida en una comunicación depende de las secuencias incluidas en otras comunicaciones anteriores o simultáneas llamadas referentes.

Figura 9.11. Representación de un sistema de comunicación abstracta.



Un SC queda definido por las reglas de construcción de comunicaciones a partir del conjunto de referentes. Cuanto más constreñidas (específicas) o menos generales sean las reglas, mayores serán sus perspectivas. Las comunicaciones restantes constituyen el ambiente (Fig. 9.11). La probabilidad de las reglas determina la longitud de las secuencias referentes. Un SC es autodescribible y, complementariamente, también describe el ambiente. Los referentes más largos y con menores símbolos describen mejor el sistema y su ambiente. Los SC crecen reclutando nuevas comunicaciones que contengan el conjunto de referentes. El éxito del reclutamiento será tanto mayor cuanto mejor sea la descripción del ambiente. El tamaño óptimo del SC depende de las reglas de referencia y, si se traspasa, el SC se escindirá en otros con las mismas (o similares) reglas de referencia. Los SC pueden desarrollar subsistemas que contengan agrupaciones más densas de referentes.

Los SC que se reproducen más rápidamente es porque tienen reglas más probables, referentes con más memoria (han retenido los registros de las comunicaciones más primitivas) o secuencias con menos símbolos. Los SC de reproducción más rápida acaban eliminando a los demás.

Este modelo contiene ideas relacionadas con la información composicional y parte de las dos observaciones siguientes:

a) Los experimentos de simulación y el análisis de los meteoritos indican que se pueden formar micromoléculas orgánicas (sobre todo aminoácidos, lípidos y péptidos) sin el concurso de sistemas vivos.

b) El análisis filogenómico ha revelado que la mayoría de los genes conservados están implicados en la traducción. Eso podría indicar que las células primitivas emergieron en ambientes ricos en proteínas.

Los conjuntos de micromoléculas pueden considerarse sistemas de comunicación. Las unidades de comunicación son las moléculas, las comunicaciones son sus interacciones y los símbolos son las fases o etapas de tales interacciones. Las interacciones se pueden expandir y reproducir más rápidamente reduciendo la difusión de los péptidos por compartimentación en protocélulas. Los sistemas con más memoria (almacenamiento de comunicaciones anteriores) describirán mejor las interacciones protocelulares y, de manera complementaria, el ambiente. Éste está determinado por la cantidad y disponibilidad de los bloques atómicos de los péptidos.

PIW postula que las moléculas candidatas a actuar de memoria de las interacciones peptídicas son los azúcares fosforilados y las bases orgánicas. El registro de la secuencia aminoacídica de los péptidos participantes en las comunicaciones protocelulares habría conducido a la emergencia del protoRNA.

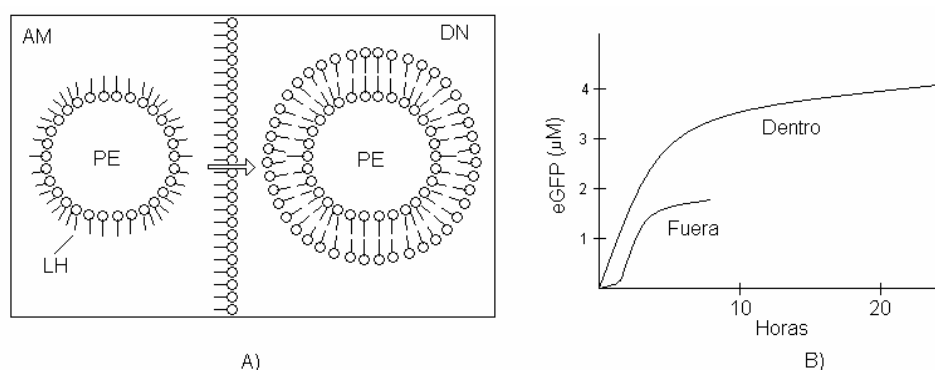
II. MODELOS SEMISINTÉTICOS

A) MODELO DE NOIREAUX Y LIBCHABER

V. Noireaux y A. Libchaber (2004) han ensamblado un biorreactor semisintético con moléculas procedentes de fagos, bacterias y células eucariotas que es capaz de expresar un sistema genético artificial durante cuatro días. El protocolo experimental es el siguiente:

a) Con los métodos de la Ingeniería genética se obtiene una fusión génica formada por las secuencias de la toxina α -hemolisina (que se asocia a las bicapas fosfolípicas con el concurso de un péptido señal y les confiere permeabilidad), del péptido 18L y de la eGFP (una proteína fluorescente que permite realizar las mediciones de expresión) y se liga a un plásmido.

Figura 9.12. Vesículas semisintéticas (A). Curso del proceso de expresión (B).



b) Se preparan micelas de lecitina de huevo (LH) en aceite mineral (AM) y se comprueba que no tienen fugas. Se rellenan con un preparado de expresión (PE)

- conteniendo: i) Un extracto de *E. coli* con ribosomas 70S, tRNA y los factores de traducción. ii) RNAPol de T7. iii) RTP, aa, ATP quinasa y β -mercaptoetanol.
- c) Las micelas se convierten en liposomas por transferencia a una disolución nutritiva (DN) conteniendo RTP, aa y β -mercaptoetanol (Fig. 9.12 A).
- d) Medición de la expresión fuera y dentro de las vesículas (Fig. 9.12 B).

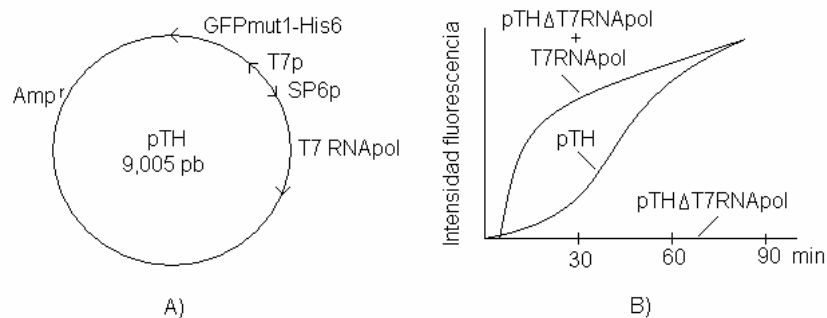
Los futuros perfeccionamientos incluyen un mejor control de la presión osmótica, el encapsulamiento de un minigenoma que contenga rutas metabólicas completas y la inducción de la escisión.

B) MODELO DE ISHIKAWA *ET AL.*

K. Ishikawa *et al.* (2004) han encapsulado en liposomas una red genética funcional. El protocolo consta de las siguientes fases:

- a) Construcción de liposomas de fosfatidilcolina y colesterol.
- b) Construcción de dos plásmidos derivados del pTH, uno con los genes de la RNA pol T7 con el promotor SP6 y de la GFPmut1-His6 con el promotor del T7 (Fig. 9.13 A) y otro usado como control conteniendo un gen defectivo (Δ RNA pol T7).
- c) Extracto acelular del sistema de síntesis de proteínas de *E. coli* suplementado con los veinte tipos de aminoácidos.
- d) Encapsulación de b) y c) y medición de la fluorescencia de la proteína verde. La cinética se representa en la Fig. 9.13 B).

Figura 9.13. Mapa genético del plásmido pTH (A) y síntesis de GFP (B).



C) MODELO DE LUISI *ET AL.*

P. L. Luisi *et al.* (2006) intentan encontrar la relación entre vida primitiva y vida mínima empleando un enfoque semisintético que usa conceptos de los mundos lipídico y del RNA, pone énfasis en las fuerzas físicas, en lugar de sofisticados mecanismos químicos, para explicar el paso por las membranas y la división y utiliza técnicas de microinyección de polímeros en vesículas anfipáticas.

D) MODELO DE KURUMA

Y. Kuruma (2007) ha propuesto un modelo de célula mínima autorreproductora que combina los modelos anteriores (Fig. 9.14). La idea básica consiste en promover la autorreproducción por desestabilización de una membrana vesicular formada por ácido fosfatídico (PA). Éste se forma a partir de G3P y Acil-CoA exógenos con el concurso de dos enzimas, *sn*-glicerol-3-fosfato aciltransferasa (GPAT) y 1-acil-*sn*-3-fosfato acil-transferasa (LPAAT), codificadas por un plásmido conteniendo el promotor de T7 y los genes correspondientes (*plsB* y *plsC*). Los genes son transcritos y traducidos con *Puresystem* (la preparación mínima capaz de sintetizar proteínas formada con ribosomas 70S y 36 enzimas).

The diagram is divided into two parts, A and B.

Part A shows a circular cell-like structure representing the Puresystem. Inside, there is a smaller circle labeled *pT7* and another labeled *pIsC*. The *pIsC* circle is associated with the label "Puresystem". Various metabolic and signaling molecules are shown: G3P, AcilCoA, LPA, PA, and GPAT. Arrows indicate the flow of these molecules: GPAT converts G3P to LPA, LPA is converted to PA by LPAAT, and PA is converted back to LPA by GPAT. There is also a dashed arrow from AcilCoA to LPA. An arrow points from the *pIsC* circle to the PA molecule.

Part B illustrates the process of vesicle formation. It starts with a "Vesícula madre" (mother vesicle), which is a large circle. This vesicle then divides into several smaller circles labeled "Vesículas hijas" (daughter vesicles).

MODELOS CUASISINTÉTICOS

S. Rasmussen *et al.* (2004) han propuesto el autoensamblaje de un protoorganismo denominado “bicho de los Álamos” al integrarse en un protocontenedor lipídico sendos subsistemas protogenético y protometabólico (Fig. 9.15 A). El modelo tiene componentes del mundo lipídico y de la teoría del quimiotón.

- El contenedor está formado por la superficie de agregados de lípidos anfipáticos (micelas o vesículas). La producción e incorporación de nuevo material a la superficie es proporcional al área Ω_u , esto es, $d\Omega_u/dt = k_u \Omega_u$, donde la velocidad de crecimiento k_u depende explícitamente de la secuencia del material genético. Los agregados con plantillas pobres en G y A crecerán poco o nada en absoluto.
- El material genético consta de plantillas inespecíficas de PNA u otros análogos de AN de esqueletos con mayores interacciones hidrófobas que los del RNA o DNA con la fase lipídica. La replicación sigue una ley de crecimiento parabólico.
- Los precursores no funcionales de los lípidos anfipáticos y las plantillas (alimento) se activan fotoquímicamente gracias a un pigmento hidrófobo anclado en la membrana y se incorporan a ella. Hay un acoplamiento entre ciertas secuencias y la producción metabólica (a partir de los precursores apropiados) de las moléculas de la membrana y las plantillas. También es posible una activación rédox.

Diagrama de la arquitectura de la información genética. La parte A) muestra el flujo de información: Precursores (energía $h\nu$) y Gen (información) se combinan en el Metabolismo para producir el Contenedor. El Contenedor asegura las condiciones adecuadas para el Gen. La parte B) muestra la producción metabólica de proteínas A, B y ABC* a partir de un contenedor común, con catalisis de C y AC.

252

dica, el proceso de replicación se puede representar por el esquema de la Fig. 9.15 B y la ley de crecimiento de los replicadores será:

$$dc/dt = k_1[AC][B] + k_2[BC][A] \quad (9.7)$$

siendo $c = [C] + [AC] + [BC] + 2[C_2] + 2[C_2]^*$ y k_1 y k_2 son las constantes de las reacciones $AC + B \rightarrow C_2^*$ y $BC + A \rightarrow C_2^*$. La aproximación de estado estacionario permite reescribir (9.7) como:

$$dc/dt = \alpha c \beta c \psi(u) - \Phi c \quad (9.7')$$

donde $\alpha > 0$ es la velocidad de replicación en disolución diluida, $\beta > 0$ es una medida de la inhibición por el producto y la función de velocidad $\psi(u)$ tiende a 1 para u pequeño y $\approx 2/\sqrt{u}$. El flujo de dilución Φc regula la concentración. La competencia de las plantillas C_k se describe por una ecuación del replicador:

$$dx_k/dt = x_k[\alpha_k \psi(c_0 \beta_k x_k) - \sum_j x_j \alpha_j \psi(c_0 \beta_j x_j)] \quad (9.8)$$

donde $c_0 = \sum_j c_j$, $x_k = c_k/c_0$ y α_k y β_k son las constantes cinéticas efectivas. El punto más importante de esta ecuación es que existe un umbral de supervivencia Φ_S (que únicamente depende de α_k , β_k y c_0), de modo que C_k sobrevive indefinidamente si $\alpha_k > \Phi_S$. El parámetro $c_0 \beta_k$ mide la inhibición por el producto.

a) Para valores pequeños de c_0 sólo sobrevive la copia maestra de mayor α_k y la ecuación (9.8) se aproxima a la del modelo de las cuasiespecies sin mutación.

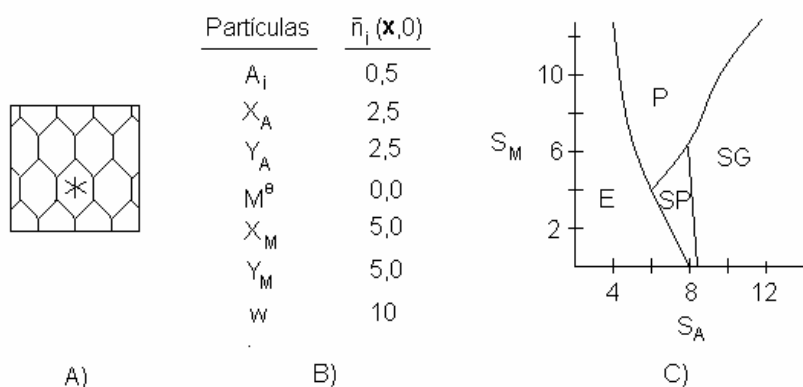
b) Para valores grandes hay un crecimiento parabólico (coexistencia).

c) Para valores intermedios, la selección es lo bastante fuerte para eliminar las plantillas con $\alpha_k < \Phi_S$ pero no lo suficiente para reducir la población a la copia maestra.

B) MODELO DE ONO

N.Ono (2005) ha presentado un modelo computacional con objeto de analizar las condiciones por las que moléculas prebióticas podrían evolucionar a protocélulas autorreproductoras.

Figura 9.16. Enrejado del modelo de Ono (A). Número inicial de partículas por sitio (B). Diagrama de fases (C). Instantáneas de un autóma 64x64 a los 900.000 pasos.



Sea un enrejado de celdillas hexagonales ocupables por un número cualquiera de partículas o moléculas (Fig. 9.16 A).

a) Las moléculas pueden ser diez tipos de catalizadores (A_0, A_1, \dots, A_9) capaces de autorreplicarse a partir de una fuente X_A de alto potencial químico, alguno de los cuales también puede catalizar partículas de membrana M^0 a partir de una fuente X_M . Los catalizadores y las moléculas membranosas se descomponen en moléculas de bajo potencial químico Y_A e Y_M que pueden reciclarse a sus respectivas fuentes gracias a un aporte externo. También se consideran moléculas de agua w .

b) Los catalizadores son hidrófilos, las partículas membranosas son hidrófobas con un potencial de repulsión anisótropo y admiten seis orientaciones posibles (asterisco de la Fig. 9.16 A) y los recursos y desechos son neutros.

c) Como consecuencia de las interacciones hidrófobas, las partículas M^0 convenientemente alineadas pueden formar membranas que impiden la difusión de A_i pero no la de los recursos y desechos. Éstos y el agua difunden más rápidamente que M^0 y A_i .

d) El estado inicial homogéneo está formado por partículas distribuidas aleatoriamente y el número medio por sitio se indica en la tabla de la Fig. 9.16 B. El estado del sistema en el tiempo t viene dado por la ecuación

$$\mathbf{N}(\mathbf{x}, t) = [n_{A_0}(\mathbf{x}, t), n_{A_1}(\mathbf{x}, t), \dots, n_w(\mathbf{x}, t)] \quad (9.9)$$

y evoluciona discreta y aleatoriamente de acuerdo con una función de probabilidad que tiene en cuenta las velocidades de difusión y de reacción y las intensidades de repulsión.

Los parámetros de control del sistema son las velocidades de suministro de A_i (S_A) y M (S_M). Dependiendo de sus valores y considerando un ambiente constante se obtienen los cuatro regímenes indicados en la Fig. 9.16 C correspondientes a extinción E (S_A es muy pequeña), supervivencia parcial SP o global SG (valores medios-altos de S_A) y protocélulas P (valores medios-altos de S_A y S_M). Para ambientes cambiantes y heterogéneos se obtiene una amplia gama de comportamientos. Incluso es posible la aparición de protocélulas donde en condiciones constantes se obtenía extinción.

C) MODELO DE CARLETTI Y FANELLI

T. Carletti y D. Fanelli (2007) han incorporado en el quimiotón los efectos del cambio de volumen debidos al crecimiento de la membrana M y de la información codificada T debida a cambios mutacionales. Suponiendo ciertas condiciones iniciales y simplificando las condiciones de contorno, los autores afirman que el quimiotón (unidad de vida) puede convertirse en unidad de evolución.

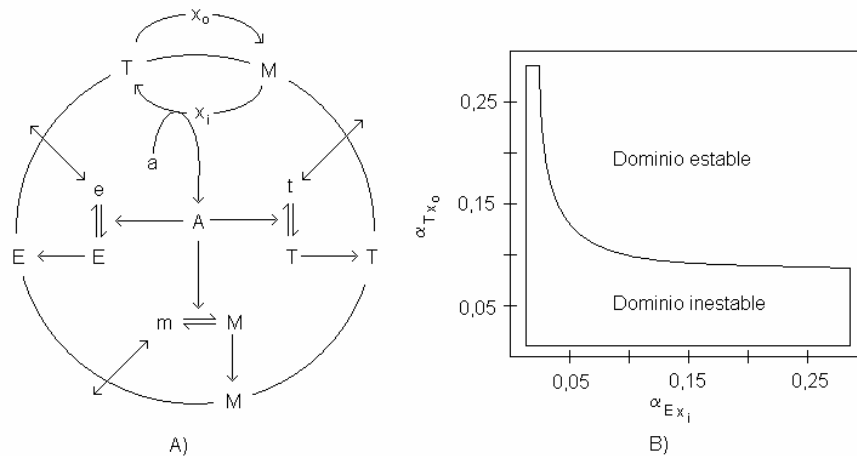
D) MODELO DE OLASAGASTI ET AL.

F. Olasagasti *et al.* (2007) han presentado un elaborado modelo de protocélula metabólica basado en los conceptos de autoordenación y automantenimiento [autopoiesis y sistemas (M, R)]. Desde el punto de vista químico eso implica la existencia de una frontera que establezca una asimetría sistema (i) - entorno (o) y de un conjunto de reacciones organizativamente cerradas (recurrentes) tanto cinética como termodinámicamente.

Un sistema automantenido requiere como mínimo dos tipos de componentes:

a) elementos estructurales susceptibles de autoensamblarse y encerrar un compartimento y b) elementos funcionales capaces de ejecutar las tareas necesarias de una red autocatalítica encapsulada (transporte, catálisis y transducción energética).

Figura 9.17. Modelo de protocélula metabólica (A). Diagrama de bifurcación (B).



Los componentes de la protocélula metabólica (Fig. 9.17 A) son:

- Elementos estructurales de membrana M,
- Transductores T,
- Enzimas-transportasas E,
- Moléculas ricas en energía A,
- Precursores de las sustancias anteriores (m, t, e y a) y
- Una sustancia impermeable x que permita el acoplamiento.

La dinámica del modelo cinético queda descrita por un sistema de once ecuaciones diferenciales que puede resolverse numéricamente para encontrar las soluciones de estado estacionario. El sistema es estable por encima de valores umbrales de dos parámetros de control (Fig. 9.17 B):

- la constante de velocidad para la síntesis de A, α_{Ex_i} y
- el suministro de energía externa, α_{Tx_0}

tanto en condiciones de suministro energético constante y periódico.

Para que coexistan concentraciones de estado estacionario se requiere que que las concentraciones iniciales de A y M no sean cero, lo que resulta probable desde el punto de vista prebiótico.

En el dominio estable se dan dos regímenes:

- uno saturado, cuando α_{Ex_i} y α_{Tx_0} son elevados y $[A]_{EST}$ tiende a su máximo y
- otro presaturado cuando dicha concentración está por debajo del máximo.

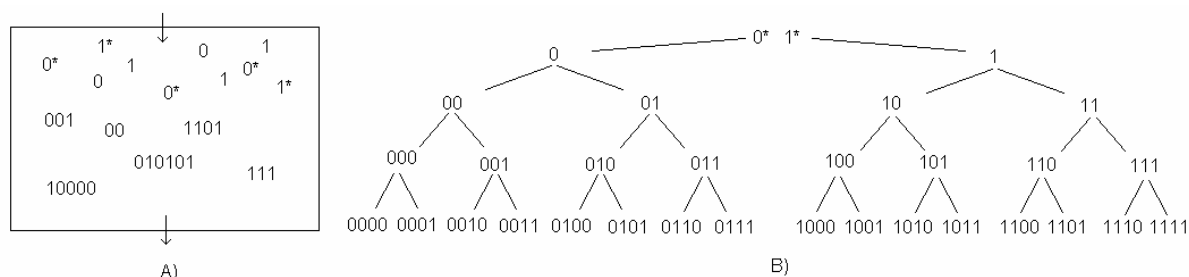
La presión osmótica será tanto más alta cuanto mayor sea la diferencia de concentraciones entre ambos lados de la membrana $\Delta c = [\Sigma c_i]_{EST} - [\Sigma c_0]_{EST}$. Aunque el caso ideal es cuando $\Delta c = 0$, una diferencia de concentraciones será admisible dentro de unos límites $\Delta c_{min} \leq \Delta c \leq \Delta c_{max}$ impuestos por las propiedades mecánicas de la membrana (que dependen del tipo de lípido).

E) MODELO DE NOWAK y OHTSUKI

M.A. Nowak y H. Ohtsuki (2008) han indicado que la vida es lo que se replica y evoluciona y el origen de la vida es el origen de la evolución, una transición de fase en que la dinámica preevolutiva (selección y mutación) deviene dinámica evolutiva (selección, mutación y replicación). Estos autores han propuesto un modelo matemático cuyos puntos más importantes son los siguientes:

a) La química prebiótica produce monómeros activados 0^* y 1^* que pueden desactivarse a 0 y 1 o añadirse al final de una secuencia binaria i que crece en una dirección según las reacciones $i + 0^* \rightarrow i0$ y $i + 1^* \rightarrow i1$ de manera que cada secuencia i tiene un precursor i' y dos seguidores $i0$ e $i1$. Estas reacciones de copolimerización definen un alfabeto (un árbol con infinitos linajes) denominado previda con su correspondiente dinámica asociada (preevolución).

Figura 9.18. Espacio químico (a) y alfabeto (b) del modelo de Nowak y Ohtsuki.



b) La dinámica de la previda queda descrita por el sistema de ecuaciones siguiente:

$$dx_i/dt = a_i x_{i'} - (d + a_{i0} + a_{i1}) x_i \quad (9.10)$$

donde x es la abundancia, d es la velocidad de desaparición de (todas) las secuencias y a_i es la constante de velocidad de la reacción $i' \rightarrow i$. Si todas las constantes son positivas, el sistema alcanza un estado estacionario único y dependiendo de sus valores se obtienen diferentes paisajes de previda.

i) Supersimétrico

Cuando $a_0 = a_1 = \alpha/2$ y $a_i = a$ para todas las demás i , todas las secuencias crecen a velocidades uniformes. Todas las secuencias de longitud n tienen la misma abundancia $x_n = (\alpha/2a) [a/(2a+d)]^n$, de manera que las más largas son exponencialmente más raras. La longitud de la secuencia media es $n_m = 1 + 2a/d$.

ii) Asimétrico

Si unas reacciones son más lentas ($a_i = 1$) que otras ($a_i = 1+s$), se promueven las de mayor s (intensidad de selección). La secuencia más abundante de todas las que tienen la misma longitud se llama secuencia maestra y constituye una fracción significativa de la población cuando la probabilidad de incorporar monómeros equivocados u (mutación) es menor que $1/n$ (umbral del error).

c) Supóngase que algunas secuencias pueden actuar como plantillas para la replicación. Si estos replicadores se forman a una velocidad proporcional a su abundancia, se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones:

$$dx_i/dt = a_i x_{i'} - (d + a_{i0} + a_{i1})x_i + rx_i (f_i - \Phi) \quad (9.11)$$

donde el nuevo sumando representa las ecuaciones de la selección estándar de la dinámica evolutiva, siendo f_i es la idoneidad de i (la expresión de la idoneidad media $\Phi = \sum_i f_i x_i / \sum_i x_i$ da cuenta de la ligadura tamaño de población constante) y r un parámetro muy complejo que pondera las velocidades relativas de replicación dirigida por plantillas y el crecimiento de las secuencias (que no depende de plantilla alguna).

d) Para r pequeños predomina la previda y si r es grande, predomina la vida. La velocidad de replicación crítica r_c viene dada por la condición de que la velocidad reproductora neta de los replicadores $[g_i = r(f_i - \Phi) - (d + a_{i0} + a_{i1})]$ sea positiva. Si $r < r_c$, la abundancia de los replicadores es baja y Φ muy pequeña.

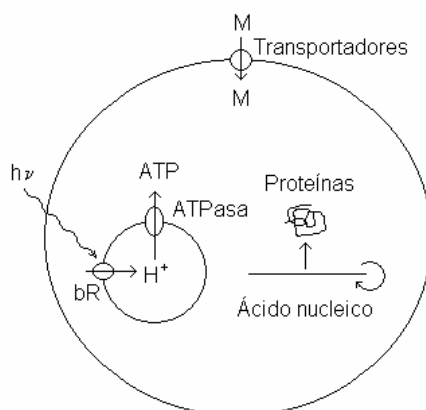
V. HACIA EL FUTURO

Fabricar una célula viva artificial química (*chell*) no parece a principios del siglo XXI una idea tan descabellada. Todo lo que se necesita es:

- Fuentes de energía y nutrientes.
- Una membrana selectiva.
- Una red metabólica.

D. Deamer (2005) ha descrito la síntesis de una *chell* como “¿Un segundo origen de la vida?”. Lo más apropiado sería disponer de protocolos experimentales que permitiesen fabricar vía sintética los puntos b) y c) anteriores. No obstante, procedimientos semisintéticos también funcionarían desde el punto de vista (proto)biotecnológico. Éstos podrían ser sistemas parecidos a *Puresystem*, aunque más simplificados, especialmente en lo referente a la estructura de los ribosomas. La energía podría ser proporcionada por un sistema transductor que usara reacciones rédox o la luz (Fig. 9.19). D.P. Summers *et al.* (2009) han incorporado partículas semiconductoras de TiO_2 a vesículas de L- α -fosfatidilcolina capaces de accionar reacciones fotoquímicas (reducir el metilviológico $\text{MV}^{++} \rightarrow \text{MV}^+$) usando radiación electromagnética de 366 nm (UV) y metanol como donador de electrones.

Figura 9.19. Célula artificial semisintética accionada por la luz.



En la actualidad se pueden construir vesículas multi (MLV) y unilaminares (ULM) de diferentes tamaños. Las vesículas unilaminares grandes (LUV) de 100 n-1 μm tienen el tamaño idóneo porque el diámetro de las células más pequeñas (0,2-0,5 μm) es suficiente para albergar la red metabólica sustentadora de vida. El problema es la falta de permeabilidad. Ésta podría resolverse consiguiendo la agregación de bicapas con transportadores (A. Porohille y D. Deamer, 2002), bien por apilamiento de péptidos cíclicos anulares para formar tubos cilíndricos transmembranales capaces de transportar desde H^+ hasta metabolitos pequeños o bien eliminando por ingeniería gran parte de la estructura de los canales iónicos hasta quedarse con unas 4-6 hélices transmembranales.

Replicasas y ribozimas obtenidas por selección molecular o plásmidos contruidos por ingeniería genética sustentarían las redes génica y cinética. La encapsulación de los dos últimos subsistemas podría conseguirse por deshidratación-rehidratación.

Las entidades casi celulares (CLE) son constructos diseñados de acuerdo con los principios celulares básicos para realizar tareas específicas (J.M. Frazier *et al.*, 2009). Como no se reproducen ni evolucionan, no son sistemas vivos pero su valor (proto)biotecnológico es inmenso. Suponen, además, un paso previo para la síntesis de vida. El ambicioso proyecto de fabricar una *chell* está en curso en una docena de laboratorios de USA, Europa y Japón. Los resultados que se obtengan podrán reconstruir el autoensamblaje molecular de las protocélulas y su evolución a sistemas genuinamente biológicos (virus y células). En el Cuadro 9.7 se resumen dos enfoques basados en los datos disponibles.

Cuadro 9.7. Síntesis de vida celular.

M. Fishkis (2007)

- a) Polimerización de aminoácidos y nucleótidos sobre superficies minerales en ambientes fluctuantes caliente/seco y frío/húmedo ("coevolución" de los HPL) y emergencia de sistemas autocatalíticos (transcripción-traducción).
- b) Formación de membranas con permeabilidad selectiva por autoensamblaje de lípidos y oligopéptidos anfipáticos. Éstos últimos tendrían un papel destacado.
- c) Encapsulación de los sistemas de transcripción-traducción mediante el mecanismo de deshidratación-rehidratación.
- d) Crecimiento y división estadística de los sistemas encapsulados.
- e) Evolución del metabolismo y la división.

D. Deamer (2009)

- a) Autoensamblaje de membranas.
- b) Encapsulación de macromoléculas.
- c) Adquisición de un sistema energético (foto o quimiótrofo) y sintético (auto o heterótrofo).
- d) Catálisis y regulación.
- e) Crecimiento.
- f) Replicación de la información.
- g) Reproducción.
- h) Evolución.

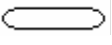
No se sabe cuándo llegarán a fructificar éstos u otros proyectos parecidos pero no hay duda alguna de que:

- a) Contribuirán a definir las propiedades de la vida (automantenimiento, crecimiento, reproducción y evolución) a partir de la tríada topología-información-red cinética (o contenedor-genes-metabolismo) con más precisión que nunca.
- b) Reportarán muchos avances biotecnológicos y sucultos beneficios empresariales porque las protocélulas y células mínimas son microrreactores específicos capaces de fabricar "cualquier cosa".

La investigación sintética consiste en una mezcla de experimentos de laboratorio y simulaciones por ordenador de sistemas químicos así como de los esquemas conceptuales que los guíen. Dada la tremenda diversidad de posibilidades actualmente disponibles para sintetizar protocélulas, S. Rasmussen *et al.* (2009) han propuesto emplear un lenguaje común ("un mapa de carreteras"), basado en la idea de que la vida es la integración funcional de metabolismo, confinamiento y procesamiento de información (quimiotón), que permita el estudio comparado de los modelos. La idea de estos autores es que dicho lenguaje sólo tenga en cuenta los rasgos

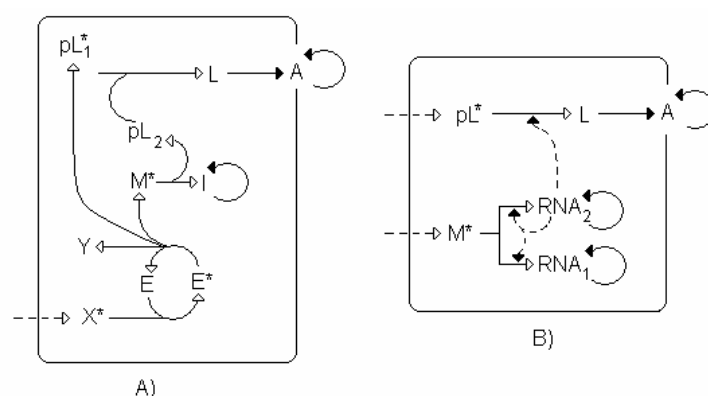
esenciales de los sistemas protocelulares y excluya los detalles de cada modelo. En la Tabla 9.6 se resumen los elementos funcionales y los nexos causales proto-células-ambiente.

Tabla 9.6. Elementos funcionales de las protocélulas y nexos causales entre subcomponentes protocelulares y ambiente.

SUBCOMPONENTE	SÍMBOLO	NEXO	SÍMBOLO
Agregado	A	Reacción química	\longrightarrow
Estructura informativa	I	Catálisis	$\cdots\longrightarrow$
Recolector de energía	E	Autoensamblaje	\longrightarrow
Combustible	F/h nu	Transferencia de energía	$\cdots\longrightarrow$
Componente material	M, L, ...	Transporte material	$\cdots\longrightarrow$
Precursor de X	pX	Confinamiento	
Forma activada de X	X*		

En la Fig. 9.20 se representan, a modo de ejemplos, el quimiotón de Gánti y el protorribocito de Szostak *et al.*

Figura 9.20. Representación del quimiotón (A) y del modelo de Szostak *et al.* (B) con la notación de Rasmussen *et al.* (2009).



E. Regis (2009) describe en su libro *¿Qué es la vida?* los intentos de los investigadores de AL para definir la vida según criterios ni demasiado estrictos ni demasiado relajados. N. Krasnogor *et al.* (2006) han ideado uno derivado del test que propuso A. Turing (1950) sobre AI: un ordenador se considera inteligente si un operador le hace preguntas y da respuestas indistinguibles de las que daría él mismo. De igual modo, las células artificiales se podrían considerar vivas si se inocula con ellas un medio conteniendo células genuinas y se comprueba que éstas no lo aprecian. Según S. Rasmussen *et al.* (2009), las protocélulas están vivas si:

- Conservan su identidad.
- Usan energía libre para mantenerse, crecer y reproducirse.
- La información que controla esos procesos es susceptible de modificarse durante la reproducción.

La investigación en protocélulas y sistemas relacionados no sólo conlleva importantes repercusiones científicas y tecnológicas sino también peligros potenciales. Además, abre nuevas cuestiones (proto)bioéticas. M.A. Bedau y E.C. Parke (2009) han indicado que en la actualidad únicamente se pueden plantear los posibles problemas.

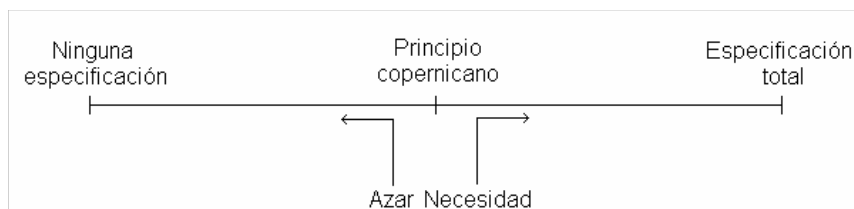
10. PORQUÉ

Para comprender la causación de un fenómeno hay que abordar las ligaduras ahistóricas del cómo y el porqué (J.S. Wicken, 1989). “La química es independiente de la geografía y el calendario” (G. Wächtershäuser, 1997). El cómo ha emergido la vida remite a la ruta y mecanismos (causa próxima) por los que un sistema abiótico ha devenido biótico, una cuestión relacionada con cuándo y dónde. El porqué de la vida hace referencia a la fuerza impulsora y directora (causa final). M. Gargaud y J. Reisse (2006) han recalcado que se trate de una *aitia* cualitativamente diferente de las demás dado que, independientemente de la respuesta dada, siempre surge otra nueva pregunta. El porqué de la vida remite al porqué del universo (espacio-tiempo-materia-energía) y también a *¿porqué el ser y no precisamente la nada?* (M. Heidegger, 1929). Es la cuestión metafísica leibniziana fundamental y se debate si es posible darle una solución física.

Para M. Eigen (1992) “La vida no es una propiedad inherente de la materia sino una realidad histórica”. Para S.A. Kauffman (1995) “La tensión creadora de la vida, equilibrada entre la sencillez estéril y la complejidad letal, no está enraizada en el ciego azar sino en la necesidad matemática”. Estas dos posturas representan los extremos de un *continuum* en el que se interdigitan ligaduras históricas (dónde y cuándo) y ahistóricas (cómo y porqué), amén de la definición del problema (qué).

La vida ha podido surgir por tres vías: por azar, por necesidad o por una mezcla de ambos (Fig. 10.1). Son la vía estocástica, contemplada por la cosmología moderna del multiverso y las de un “mundo” (la región observable del universo o volumen de Hubble, O) que D.C. Denett (1999) denomina vías sincrónica (desde arriba o inteligencia) y diacrónica (desde abajo o emergencia).

Figura 10.1. Las tres posibles familias de explicaciones de la vida.



a) Azar. La probabilidad de que las más de doscientas ligaduras requeridas para la habitabilidad terrestre hubieran surgido por casualidad se estima en 10^{-150} a 10^{-180} , según los autores. Suponiendo que el universo O tenga 10^{11} estrellas y 10^{11} galaxias, la probabilidad “subiría” a 10^{-158} , que sigue siendo inferior al límite universal de probabilidad de W. Dembski. Este número (10^{-150}), inverso del obtenido al multiplicar el número de partículas elementales del universo observable por su edad y por el tiempo de Planck, se considera la divisoria que marca los sucesos que han podido ser producidos por azar y los que no. Si es así, la vida no ha podido surgir por casualidad. A no ser que se apele al multiverso (Cuadro 10.1), donde lo improbable deviene posible y a la selección antrópica (lo físico químico deviene biológico).

Cuadro 10.1. Multiverso.

La idea del multiverso o de los universos paralelos (la existencia de infinitos universos) está relacionada con la biogénesis. M. Tegmark (2003) ha indicado que, por extraño que parezca, se trata de un concepto que

cae dentro del ámbito científico (teoría de la inflación eterna o caótica e interpretación MWO de la Mecánica cuántica) y sólo hay dudas acerca del número de niveles (jerarquizados) del multiverso.

La totalidad se caracteriza por la simplicidad y la simetría (Ver Fig. 3.2). A medida que ésta se va rompiendo, hay que hacer más especificaciones porque aumenta la complejidad. El multiverso de nivel IV está formado por infinitos universos cada uno con distintas leyes físicas. El multiverso de nivel II contiene infinitos universos con distintos valores de las constantes físicas. El multiverso de nivel I está formado por infinitos universos con las mismas leyes y constantes pero con distintas condiciones iniciales. A ellos hay que añadir el multiverso de nivel III derivado de la interpretación de la Mecánica cuántica llamada “pluralidad de mundos” o muchos mundos en uno (MWO), según la cual la consideración de un sistema por parte de un observador no desploma la superposición de estados descrita por la ecuación de Schrödinger (el enigmático “colapso de la función de onda” de la interpretación Copenhage-Götingen), sino que cada uno constituye un mundo alternativo.

“Aunque es seguro que nunca conseguiremos visitar ninguno de los universos paralelos puede que necesitemos aprender más sobre ellos si queremos entender la realidad” (A. Jenkins y G. Pérez, 2010). En la inmensa mayoría de estos universos las leyes físicas impedirían la formación de estrellas, planetas o vida (Ver Cuadro 3.5), pero estos autores han empezado a estudiar lo que ocurriría si se cambia alguna propiedad de las leyes naturales y los correspondientes efectos causados se compensan modificando otros aspectos. Desde hace tiempo se conoce que un pequeño cambio en cualquiera de las constantes que aparecen en las leyes naturales conduce a “desastres” que prohíben el desarrollo de alguno de los procesos que ocurren en O:

a) Sin gravedad no habría acúmulos de materia (galaxias, estrellas, planetas).

b) Sin interacción fuerte, los quarks no podrían ligarse y formar bariones (protones p y neutrones n).

c) Sin interacción débil no habría nucleosíntesis primordial (transformaciones protones \leftrightarrow neutrones y fusión en núcleos de hidrógeno (p) y helio ($2p+2n$)).

d) Sin fuerza electromagnética no habría luz ni moléculas.

No obstante, si se cambian simultáneamente dos, tres o más constantes, aumenta progresivamente la probabilidad de que puedan formarse universos compatibles con la aparición de materia, estrellas o vida. Así, en un universo sin interacción débil sería imposible la formación de núcleos de helio-4. Tal ocurre en O porque hay muchísima más materia que antimateria. Pero si se modifica ligeramente el parámetro que regula dicha asimetría, la nucleosíntesis primordial generaría deuterio (p+n) y helio-3 ($2p+n$). Las estrellas que fusionan protones y núcleos de deuterio son más frías y pequeñas que las estrellas de O, en ellas sólo pueden formarse núcleos hasta el hierro y no experimentan explosiones de supernova. Sin embargo, la dispersión de los elementos podría tener lugar por explosiones termonucleares debidas a acreción. Un “hermano de Gea” de un universo así tendría que estar seis veces más cerca de su sol y la correspondiente tectónica de placas no podría estar impulsada por la desintegración del uranio y torio. La química, por el contrario, sería bastante parecida a la terrestre por lo que es posible pensar que en dicho planeta pudieran surgir formas de vida parecidas a las conocidas en Gea.

b) Necesidad. En el extremo opuesto del azar total está el determinismo, una obediencia estricta a las leyes naturales o sobrenaturales (cualesquiera que sean). Es la postura que mantienen los creacionistas y defensores del diseño inteligente (Iders) y deriva del argumento de J. Locke (1690), W. Paley (1802) y otros autores de la inteligencia como causa (*Nihil agit se ipsum*).

c) Azar y necesidad. La vida se ajusta al principio copernicano y no requiere diseño inteligente. Es la postura que defienden los Uders y deriva del argumento de C. Darwin (1859) de la inteligencia como efecto (emergencia). La teoría de sistemas dinámicos manifiesta que determinismo y contingencia pueden ser caras de una moneda.

Refiriéndose al azar (historicidad, contingencia) y necesidad (ahistoricidad, determinismo) de la vida, S.J. Gould (1989) preguntó “¿Se obtendría el mismo patrón filogenético terrestre si se rebobinara la cinta de la vida y se volviera a pasar?” W. Fontana y L.W. Buss (1994), basándose en la química algorítmica abstracta (cálculo λ), han adelantado una respuesta. Según estos autores se conservaría:

a) Hiperciclos autorreproductores.

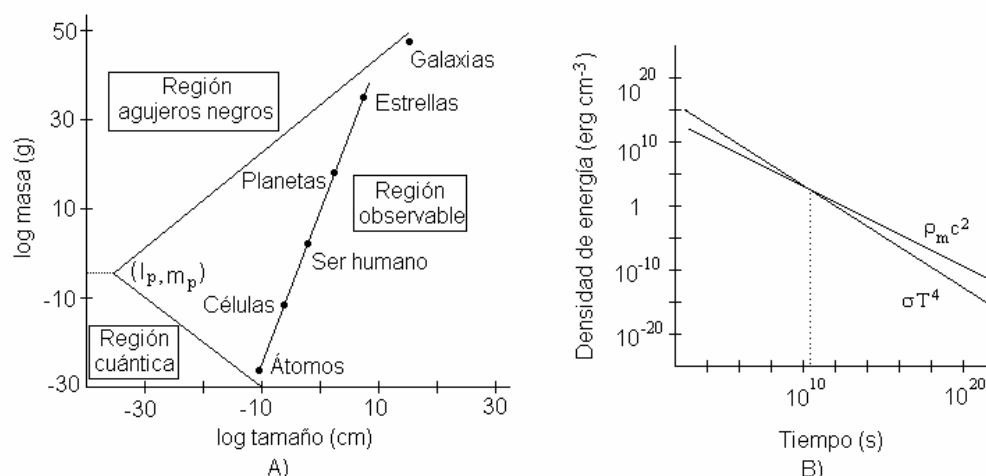
b) Organizaciones automantenidas transformables.

c) Combinación jerárquica de las organizaciones.

El invariante más genuino de la vida, su carácter intencionado o teleomático, es el punto más importante de discordia. Unos lo consideran un “misterio” o una “flagrante contradicción epistemológica” y otros, que está fundado en las propiedades cinéticas de los sistemas autorreplicantes complejos. La Teoría de Jerarquías propone que hay clases (niveles) de vida. El significado de algunas no sería muy distinto al de los entes no vivos, trátense de galaxias, montañas o cristales (Fig. 10.2 A). Incluso se

puede considerar vivo un organismo digital. El porqué de este tipo de vida artificial no abriga dudas y es un paso para comprender la vida natural (R.E. Lenski *et al.*, 2003; E. Bilotta *et al.*, 2004). Como se ha visto, se conocen detalles mecánicos, termodinámicos y cinéticos del cómo y del porqué surgió la vida mínima (información, disipación, autocatálisis).

Figura 10.2. A) Estructuras del universo observable (J.D. Barrow, 2006). B) Desacoplamiento materia-energía. l_P y m_P son la longitud $[(Gh/c^3)^{1/2} = 4,13 \times 10^{-33} \text{ cm}]$ y masa $[(hc/G)^{1/2} = 5,56 \times 10^{-5} \text{ g}]$ de Planck; ρ_m = densidad; $c = 2,998 \times 10^8 \text{ m s}^{-1}$; $\sigma = 5,8 \times 10^{-10} \text{ W m}^{-2} \text{ K}^{-4}$.



Puede afirmarse que los átomos comenzaron a existir cuando se desacoplaron (dejaron de ser lo mismo) la radiación y la materia. Según el nuevo modelo estándar cosmológico (Fig. 3.1) esta rotura de simetría ocurrió 380.000 años después del Big Bang (Fig. 10.2 B). A partir de entonces fue posible la existencia de moléculas y combinaciones desordenadas (aleatoriedad) y ordenadas (complejidad) que condujeron a la vida mínima.

Una organización estructural macroscópica de no equilibrio puede emerger espontáneamente debido a que en condiciones locales favorables se dan las interacciones colectivas necesarias de muchos componentes microscópicos. Si estos sistemas autoorganizados pueden automantenerse y autorreproducirse, sus propiedades podrán transmitirse y, si éstas pueden modificarse esporádicamente sin perder la capacidad de transmisión, serán susceptibles de evolución. “La vida comenzó cuando comenzó la evolución” (M. Tessera, 2009).

No parece que sea estéticamente repugnante para nadie considerar las protocélulas y células mínimas sistemas constituidos por agregados moleculares cuyo propósito es sobrevivir y reproducirse. Desde una perspectiva estrictamente biogénica, la cuestión acaba aquí. Pero la vida ha evolucionado y han emergido seres inteligentes, que, en ciertos aspectos, son únicos de entre toda la biodiversidad terrestre (¿y extraterrestre?).

Hay que considerar algunas reflexiones:

a) Como la termodinámica sentencia (P.W. Atkins, 1981) “*Everything is driven by motiveless, purposeless decay*” (Todo está impulsado por un desmoronamiento carente de propósito), la vida no tiene sentido fuera de sí misma (no es trascendente):

i) “No me puedo convencer de que un Dios benefactor hubiera creado intencionalmente a los icneumonidos con el deseo expreso de que se alimenten dentro del cuerpo de las orugas” (C. Darwin; cit. R. Dawkins, 1996).

ii) “Es como si los guepardos hubieran sido diseñados por un agente y las gacelas por otro” (R. Dawkins, 1996).

La selección natural (“el descubrimiento más grande de Darwin”) produce belleza, altruismo, bondad y diversidad pero también fealdad, egoísmo, crueldad y extinción. Es lo esperable de una falta de diseño o de un diseñador no inteligente. Es como un “relojero ciego” (R. Dawkins, 1986) o “diseño sin diseñador” (F.J. Ayala, 2007).

b) La existencia de observadores inteligentes viviendo en una base privilegiada del universo requiere una sintonía muy fina de los valores de las constantes físicas fundamentales. O se apela al diseño inteligente o al principio antrópico fuerte. Unos universos del multiverso prohíben la vida y otros la permiten. *Homo sapiens* vive en uno de los posibles universos compatible con la vida inteligente basada en el carbono.

c) La vida deviene singular (o incluso trascendente) cuando se considera el ser humano y sus logros. C. de Duve (2005) ha comentado las posibles formas que hay de explicar una singularidad (“acontecimiento o propiedad de tener la cualidad de ser singular o única”) y que consideran o no (Tabla 10.1) a Dios/demiurgo/diseño inteligente.

Tabla 10.1. Formas de explicar las singularidades.

MECANISMO		DEFINICIÓN
Diseño no inteligente (UD). No demiurgo.	Necesidad determinante	El resultado es estrictamente reproducible porque sólo hay una opción que obedece ciegamente a las leyes naturales.
	Cuellos de botella	Existen diferentes opciones.
	Selección	El resultado está accionado por ligaduras externas (entorno).
	Restricción	El resultado está promovido por ligaduras internas (sistema).
	Contingencia	El resultado no depende de ligaduras (desgaste, agotamiento).
Diseño inteligente (ID). Demiurgo.	Accidente congelado	El resultado depende del azar pero la ruta es de no retorno.
	Suerte fantástica	El resultado depende fundamentalmente de la casualidad.
	Natural	Su naturaleza es desconocida pero cognoscible.
	Sobrenatural	Su naturaleza es incognoscible (trasciende la razón humana).

Como la observación y la razón están preñadas de defectos y el criterio de demarcación (falsación de las hipótesis científicas; K.R. Popper, 1959) excluye muchos conocimientos del ámbito científico, hay que recurrir a una ayuda extracientífica o revelación (“*Fides praestat supplementum sensuum defectui*”).

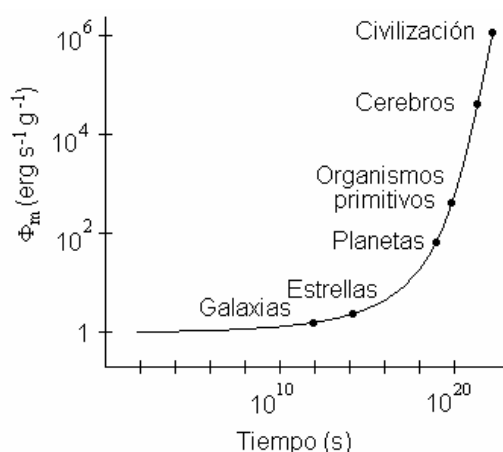
d) La selección natural y la revelación parecen incompatibles en una concepción unitaria del mundo. El propio Darwin no se percató completamente de ello hasta después de haber escrito su famoso libro. “Siento muy dentro de mí que todo esto es demasiado profundo para el intelecto humano. Igual que si un perro especulase sobre la mente de Newton” (cit. J. Browne, 2009). En un régimen binario, existe una “tensión de respeto mutuo”, entre lo natural y lo sobrenatural (¿otra rotura de simetría?) que algunos (científicos creyentes) consideran “saludable” (F.J. Ayala, 2007) y otros (científicos agnósticos o existencialistas) la ven poco reconfortante desde el punto de vista estético.

¿Son reconciliables estas posturas?

B. Spinoza (1632-1677), anticipó una posible unión (=difuminación) entre lo sobrenatural (trascendencia) y natural (inmanencia) con la fórmula *Deus sive substantia sive natura*. Un universo donde *natura naturans* (naturaleza creadora) y *natura naturata* (naturaleza creada) forman un paquete (=panteísmo) en el que se amalga-

man ciencia (leyes “geométricas”), ética y estética (bienestar, virtud, belleza) y política (liberalismo, democracia). ¿Se está “reinventando lo sagrado”? (S.A. Kauffman, 2008). Es probable que todo ello esté relacionado con el potencial de la vida: empleo óptimo de la energía libre o de la información (Fig. 10.3), que E.J. Chaisson (2004) denomina densidad de rapidez de la energía libre (Φ_m).

Figura 10.3. Empleo óptimo (“densidad de rapidez”) de la energía libre. (E.J. Chaisson, 2004).



J.N. Gardner (2005) habla de biocosmos egoísta, el no va más de la Cosmología: “la coevolución del pasado y el futuro” (multiverso). Pero esto es una historia inacabada en la que la física matemática quizás pueda decir la última palabra.

Hemos encontrado dos citas “atribuidas” a la Academia Nacional de Ciencias de USA que nos parecen difíciles de reconciliar:

- “Para los que estudian el origen de la vida, la cuestión no es si ésta se ha producido por procesos químicos no biológicos sino la ruta” (1996).
- “No existe justificación científica en favor de un origen natural [de la vida]. Únicamente asunciones filosóficas y estéticas” (1999).

Como ya sentenció A. Einstein (1879-1955), que creía en el Dios de Spinoza, “El estudio de los seres vivos es la mejor manera de apreciar cuán primitiva es aún la Física”. Resulta evidente que ha habido una jerarquización Física → Química → Biología. Una vez que la Biología ha originado inteligencia (capacidad de procesar cantidades ingentes de información), ¿se expandirá *ad infinitum*? (F. J. Tipler, 1996). Parece razonable aceptar el principio presocrático *Ex nihilo nihil fit* (De la nada se hace nada) y rechazar la creación *ex nihilo* de los teólogos antiguos. Sin embargo, las fluctuaciones cuánticas permiten la creación *ex nihilo*. Del falso vacío primordial se puede hacer todo: *Ex nihilo omne fit* (De la nada se hace todo). ¿Supone ello la existencia del multiverso?

Los autores de esta monografía, a los que les queda muchísimo por aprender, declaran su ignorancia y confiesan el profundo sentimiento de humildad que les embarga. Su esperanza es que los futuros pensadores, “encaramándose a hombros de gigantes”, puedan disipar la niebla que desdibuja las fronteras del conocimiento. Mientras tanto, se remiten a B. Russell (1923). Su famosa sentencia “Todo lo que el hombre ha hecho a lo largo de los siglos, toda la devoción, toda la inspiración, todo el brillo del genio humano, están destinados a su extinción en la vasta muerte del sistema solar” no tiene porqué ser correcta (aunque, desde luego, la Tierra desapa-

recerá). El mismo Russell dio la clave de las capacidades de la vida. Cuenta en su *Autobiografía* (versión castellana de 1990) que en los críticos años de su juventud solía contemplar la puesta de sol y pensar en el suicidio, que A. Camus (1913-1960) consideraba el problema filosófico existencial por excelencia. Pero como Russell era un hombre inteligente, lo mismo que Sísifo, descartó la idea porque “quería aprender más Matemáticas”, que como ya había dicho J. Locke (1632-1704), son “duras y transparentes como los diamantes” (cit. W. Dunham, 1995). Locke sabía que G. Galilei (1564-1642) había pronosticado en *Discorsi* (1638): “Emprende lo irrealizable quien quiera responder a cuestiones naturales sin ayuda de las Matemáticas”. Y de la Química física, podría añadirse, si se trata de cuestiones biológicas.

¿Se le ocurre al lector terminar este modesto libro de otra manera?

11. CONCLUSIONES

En un trabajo publicado póstumamente en 2008, L.E. Orgel sentenciaba: “El problema del origen de la vida no se resolverá hasta que se salve la brecha que existe entre la química de las síntesis prebióticas” (que siempre conducen a mezclas complejas, la famosa porquería viscosa o *gunk*) “y la química de la replicación de polímeros” (que requiere sustratos de gran pureza). Esta frase de Orgel, no es tan demoledora como pudiera parecer en una primera lectura. A continuación se exponen veintitrés argumentos en apoyo de la línea anterior y que, por tanto, justifican la escritura (y publicación) de este libro.

1. El estudio de la biogénesis ha pasado de ser un misterio irresoluble (y una pérdida de tiempo) a un problema descifrable (y objeto de investigaciones serias). No se trata de reconstruir exactamente lo que ocurrió un día concreto del planeta Tierra en la frontera Hadeano-Arcaico, sino de hallar las reglas generales que permiten explicar la aparición de cualquier tipo de vida, aquí o en otra parte del universo (N. Lane, 2009). La emergencia de la vida es un proceso físico-químico que, más pronto o más tarde, se dilucidará científicamente (I. Fry, 2010).

2. La biogénesis se ha acotado conceptualmente en algo más de medio siglo de investigación. Dada la enorme complejidad del tema, hay que considerarlo como un avance muy significativo. No obstante, “Nada es seguro sobre el origen de la vida” (L.E. Orgel, 1998).

Tabla 11.1. Avances significativos en Biogénesis.

AÑO	AUTOR	CONTRIBUCIÓN
1828	F. Whöler	Síntesis abiótica de la urea
1850	A. Strecker	Síntesis abiótica de la alanina
1860	L. Pasteur	Derogación de la teoría de la generación espontánea
1861	A. Butlerow	Reacción de la formosa
1906	W. Löb	Experimentos parecidos a los de Miller
1924	A.I. Oparin	<i>Proishozhdenie jizni</i>
1929	J.B.S. Haldane	Sopa prebiótica
1951	J.D. Bernal	Papel de los minerales en biogénesis
1953	S. Miller	Síntesis “prebiótica” de aminoácidos
1961	J. Oró	Síntesis “prebiótica” de adenina
1965	E. Zukerkandl y L. Pauling	Proteínas como documentos históricos
1967	S. Spiegelman	RNA como genotipo y fenotipo
1971	M. Eigen	Hiperciclos
1978	T. Gánti	Teoría del quimiotón
1982	C.R. Woese	LUCA como <i>progenota</i>
1987	S. Kauffman	Conjuntos autocatalíticos
	W. Gilbert/L. Orgel	Mundo del RNA
1988	G. Wächtershäuser	Mundo del hierro-azufre
1997	A. Eschenmoser	Etiología química
1998	W. Fontana y P. Schuster	<i>Mapping</i> espacios
2002	D. Segré	Mundo lipídico
2003	W. Martin y M.J. Russell	Reactor hidrotermal alcalino
2009	S. Rasmussen <i>et al.</i>	Edición de <i>ProtoCells</i>

3. La biogénesis se puede explicar parcialmente en términos teóricos. Se esperan las confirmaciones experimentales. En tal sentido, la Biología se va pareciendo cada

vez más a la Física. En la Tabla. 11.1 se muestra un resumen (pedagógico) que los autores consideran contribuciones destacadas.

4. Es probable que la vida sea común en el universo ya que la química orgánica es ubicua en el espacio interestelar.

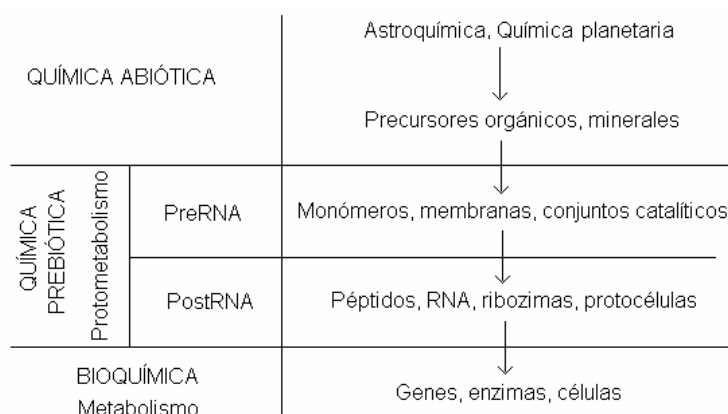
5. La Tierra se formó por acreción planetesimal hace 4,6 Ga. Su superficie se diferenció rápidamente en litosfera, hidrosfera y atmósfera. Aunque la vida podría haber aparecido antes del LHB (-3,95 Ga), las formas actuales se formaron después de esta fecha. En aquellos días la Tierra giraba más deprisa y la Luna estaba más próxima a su planeta que en la actualidad.

6) El estado redox y la temperatura de las envolturas fluidas primitivas son aspectos fundamentales muy debatidos. Generalmente se acepta que con anterioridad al GOE (-2,4 Ga), la atmósfera y el océano eran más reductores y calientes.

7. Los estromatolitos genuinamente biológicos tienen una antigüedad de -2,0 Ga. Hay registros de rocas de -2,7 Ga de edad que contienen hopanos. Todavía no se ha establecido sin ambigüedad el origen biológico de los estromatolitos más antiguos pero la relación isotópica $^{12}\text{C}/^{13}\text{C} > 1$ registrada en Ishua (-3,8 Ga) indica que se daba un MDF (química en fase acuosa, metabolismo).

8) C. de Duve (2005) ha trazado un esquema “a vista de pájaro” del origen de la vida en la Tierra que, en sus líneas generales, se representa en la Fig. 11.1.

Figura 11.1. Historia de la biogénesis terrestre.



9. La vida en la Tierra comenzó cuando se autoorganizó espontáneamente un sistema replicador sostenido (una red mecánica y cinética compleja) por internalización (lo que supone una individualización previa) de la información contenida en los gradientes de potencial del ambiente.

a) Compuestos carbonados terrestres o extraterrestres (precursores prebióticos) originaron micromoléculas y monómeros (Fig. 11.2 A).

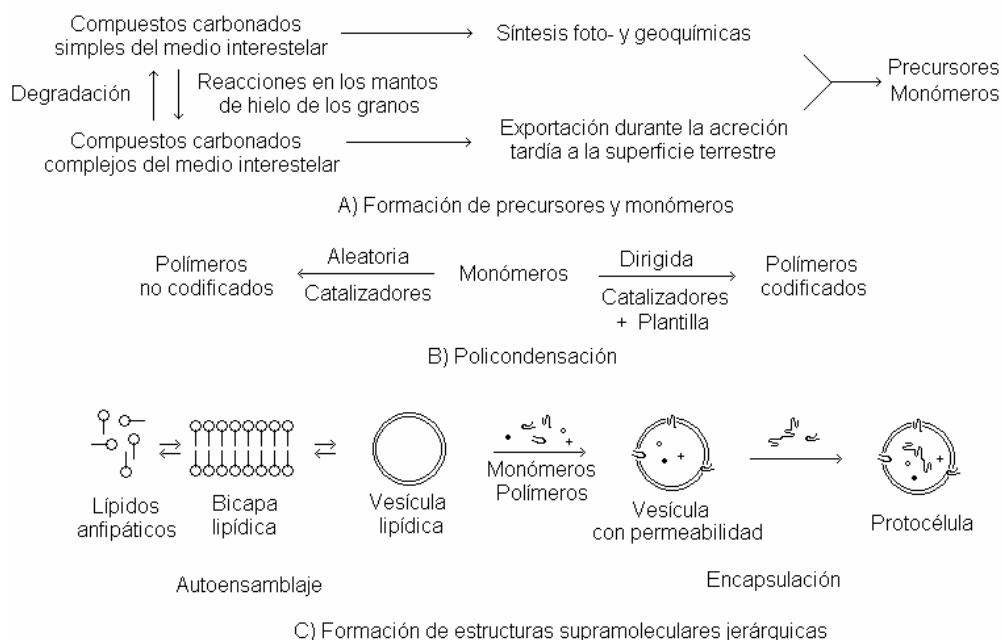
b) Con el concurso de minerales y otros catalizadores físicos y químicos sencillos, los monómeros se condensaron en polímeros aleatorios e informativos (Fig. 11.2 B).

c) Monómeros, polímeros y sus derivados se autoensamblaron en estructuras orgánicas jerárquicas con propiedades mecánicas (integridad tensional) y cinéticas (conjuntos autocatalíticos) “dirijidas” por el principio de mínima acción. Algunos de estos conjuntos se convirtieron en unidades mínimas de vida o protocélulas (Fig. 11.2 C).

10. La individualización de sistemas químicos complejos (ya sea mediante vesículas bilaminares de lípidos anfipáticos o en alvéolos minerales) posibilitó la evolución de

los replicadores. Arcillas o HPL no codificados actuarían de catalizadores. Antes de que empezara a operar la selección natural, la aparición de orden sólo puede explicarse por autoorganización.

Figura 11.2. Procesos fundamentales de la biogénesis terrestre (D.W. Deamer y J.P. Dworkin 2005).



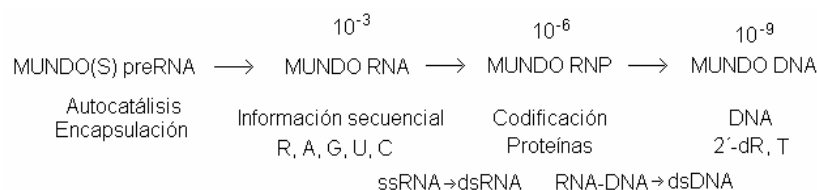
11. Existe un acalorado debate en lo que respecta al origen heterótrofo (sopa prebiótica) o autótrofo (organismo pionero, reactor hidrotermal alcalino) del metabolismo. Ambas teorías deben explicar los orígenes de la membrana y el mundo de los replicadores. Es probable que hubiera uno o más mundos de replicadores composicionales [(mundo(s) preRNA] a los que siguió otro (u otros) de replicadores secuenciales (de RNA o análogos). En la Tabla 11.2 se resumen las principales posturas.

Tabla 11.2. Teorías generales sobre la biogénesis terrestre (I. Fry *et al.*, 2010).

TEORÍAS	CARACTERÍSTICA	AUTORES	
		RNA prebiótico	RNA biótico
Geneticistas ("gene first")	Polímero replicativo ("desnudo" o encapsulado)	Gilbert, Szostak, Anastasi	Orgel, Eschenmoser, Nielsen
Metabolicistas ("metabolism-first")	Ciclos catalíticos autorreplicadores	Oparin, Fox, Dyson, Wächtershäuser, Kauffman, Morowitz, Segré, Lancet	
Metabolismo preparatorio	Conjuntos metabólicos no evolucionables	De Duve, Russell, Martin	

12. Demarcar la frontera no vida-vida debe compaginar el principio de continuidad y el hecho empírico de las transiciones de fase. Está por dilucidar si dicha frontera separa (insensiblemente) Mundo(s) preRNA → Mundo RNA o Mundo RNA → Mundo RNP. No es casual que en el centro se halle el Mundo del RNA ya que es en él donde confluyen los enfoques ascendente y descendente. En la Fig. 11.3 se resume la secuencia evolutiva más verosímil.

Figura 11.3. Fases de la biogénesis. Los números son una estimación del error de replicación por nucleótido.



13. El mundo del RNA linealiza el problema del huevo y la gallina pero la formación prebiótica de oligorribonucleótidos con enlaces fosfodiéster 3'-5' y longitud suficiente presenta incertidumbres. Aunque pequeñas ribozimas pueden catalizar, la replicación de polímeros más largos está constreñida por una o más catástrofes. Éstas se pueden superar por cooperación y mejoramiento de la catálisis.

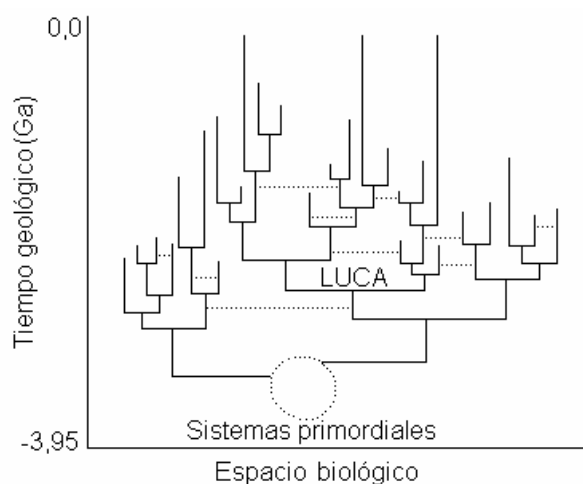
14. Los primeros oligopéptidos no estuvieron codificados. Tendrían papeles de chaperonas para estabilizar las ribozimas y de cofactores para potenciar la especificidad y velocidad de catálisis.

15. La formación de péptidos codificados inauguró el mundo RNP. En él surgió el código genético y evolucionó el ribosoma. La trilateralidad de la asignación de codones (metabólica, informática y estereoquímica) supera a lo imaginado por la mitología y el arte. Es muy probable que el ribosoma RNP derive del replisoma RNA.

16. LUCA es el antepasado universal de la vida terrestre. El análisis filogenómico ha establecido que fue una entidad biológica bastante evolucionada. LUCA "no resuelve el origen de la vida". Necesariamente tuvo que derivarse de sistemas vivos más simples. Las naturalezas genética, organizativa y ecológica de LUCA son controvertidas pero sus descendientes tienen el mismo sistema básico de traducción.

17. LUCA originó los tres Dominios A, B y E (Fig. 11.4) a través de una ruta que todavía no está establecida sin ambigüedad.

Figura 11.4. Esquema de la filogenia de la vida terrestre.



18. Como indicadores de los intereses y debates actuales de la biogénesis se pueden considerar las Tablas 11.3, 11.4 y 11.5.

Tabla 11.3. Cuestiones estudiadas en el Cuarto Curso de la *International School of Complexity* (2006) y publicadas en *Orig. Life Evol. Biosph.* 37 (P. Stano y P.L. Luisi, 2007).

CUESTIÓN	PLANTEAMIENTOS	ARTÍCULOS
Micromoléculas	Contingencia/Determinismo. Control cinético/termodinámico.	4
Astrobiología	¿Puede aportar conocimientos al estudio de la biogénesis?	4
Macromoléculas	¿Se pueden fabricar prebióticamente HPL con la suficiente capacidad (longitud) de codificar información biológica?	2
Quiralidad	¿Es realmente un problema?. La selección enantiomérica ¿es a nivel micro o macromolecular?	2
Mundo del RNA	Realidad química de la síntesis prebiótica de mononucleótidos, polimerización estereoquímica 3'-5' y acumulación de múltiples copias de secuencias concretas.	2
Código genético	¿Es su origen anterior o posterior a la vida celular?	3
Células primordiales	Las células actuales más sencillas tienen cientos de genes. ¿Es necesaria tanta complejidad para la vida mínima?	8
Teoría-experimentación	¿Se pueden compaginar los modelos teóricos con los resultados experimentales?	2
Vida artificial (AL)	¿Hay otras vidas no basadas en el C? Autopoiesis química.	4

Tabla 11.4. Comunicaciones presentadas en el Congreso de la ISSOL de 2008 cuyos resúmenes se han publicado en *Orig. Life Evol. Biosph.* 39, 179-392 (2009). No se incluyen las doce conferencias de los autores invitados.

Cuestiones	Charlas	Pósteres
Evolución planetaria	3	6
Síntesis prebióticas	5	52
Orígenes de la información biológica	8	7
Origen de la homocircularidad	2	10
Mundo del RNA	2	9
Modelos precelulares	5	21
Astrobiología	2	27
Evolución primitiva		28
Extremófilos		10
Aspectos históricos y filosóficos		5

Tabla 11.5. Workshop *Open questions on the origins of life* (San Sebastián, 2009) . Resúmenes publicados en *Orig. Life Evol. Biosph.* 40, 353-497 (2010). (P.L. Luisi y K. Ruiz-Mirazo)

CUESTIONES	PONENCIAS	AUTORES
1. Dicotomía determinismo-contingencia	5	8
2. Emergencia	6	8
3. Dicotomía heterotrofia-autotrofia	4	10
4. Origen de los ciclos catalíticos	5	8
5. Plausibilidad del Mundo del RNA	8	15
6. Tránsito protocélula-célula mínima	9	20
7. Dicotomía unidad-confederación	4	5
8. Definir el "comienzo" del origen de la vida	4	7

19. Queda por hacer un inmenso trabajo para completar el cuadro, que ¡nunca será definitivo! por razones epistemológicas (*Entscheidungsproblem*) y ligaduras históricas (difíciles o imposible de soslayar *a posteriori*).

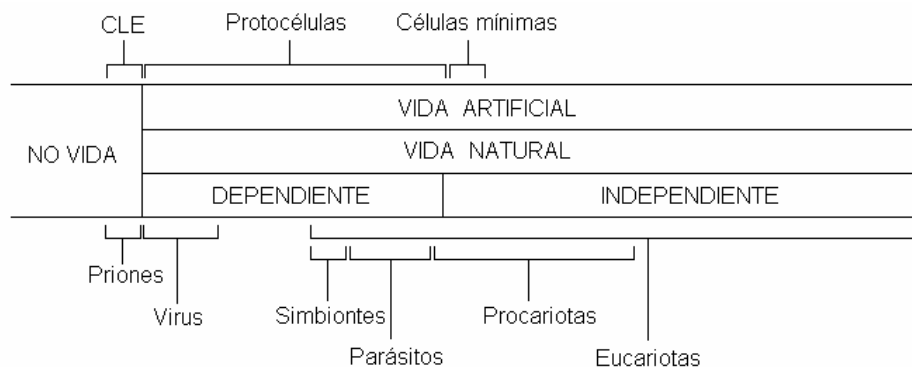
20. Un sistema vivo mínimo está muy organizado (complejidad, intencionalidad) y tiene capacidades evolutivas casi ilimitadas ("abiertas") que han desembocado en la

aparición (otra no linealidad) de lo que podría llamarse vida superior avanzada. Las ciencias ómicas tendrán mucho que decir al respecto.

21. Las investigaciones en vida artificial y la exploración espacial permitirán los estudios comparado imprescindibles para definir con precisión los invariantes de la vida.

a) Las conclusiones aportadas por la Biología semisintética casi celular y protocelular abrirán la puerta para los futuros de Biología sintética celular y orgánica. Entonces será posible fabricar vida *in vitro* (Fig. 11.5).

Figura 11.5. Espectro de la vida y su frontera con la no vida. Basado en J.M. Frazier *et al.* (2009). Los intervalos son cuestionables.



b) Es seguro que habrá aplicaciones “proteobiotecnológicas” que ayudarán a resolver los acuciantes problemas de la Civilización.

c) Es muy probable que la Astrobiología pueda arrojar luz a la cuestión de la vida extraterrestre y, de paso, ayude a resolver el problema del destino de la vida terrestre.

22. Resulta algo paradójico que un tema tan apasionante y popular como la biogénesis sea estudiado por un número “extraordinariamente pequeño de laboratorios” (P. Forterre y S. Gribaldo, 2007). Ello se debe tanto a la dificultad del tema (con la consiguiente baja productividad) como a una deficiente política científica (inexplicable porque, en principio, la ciencia no es algo políticamente incorrecto).

23. Seguramente los lectores estarán conmovidos por la grandiosidad e inextricabilidad de la biogénesis. Quizás les sirva de consuelo saber que a los autores les ocurre lo mismo. A los estudiantes de los tiempos venideros les quedan por hacer contribuciones científicas de gran calado. Será imprescindible financiar y desarrollar programas multidisciplinarios en los que tendrá un papel destacado Internet.

24. Reconociendo que se han dado pasos impresionantes en un tema tan difícil [(“el conocimiento es lo más difícil del mundo”, Miguel de Cervantes (1547-1616))], no hay más remedio que convivir (pura filosofía orteguiana) con el espinoso problema de la biogénesis, “madre de todos los problemas” (F.M. Harold, 2001).

25) La vida no sólo hay que estudiarla y comprenderla, también hay que sentirla (por puro gozo) y agotarla (por puro respeto). Los antiguos se referían, con relación a la música, al *Ars subtilior*. La vida, es sin ninguna duda el arte más sutil (porque diferencia a todas las “criaturas superiores”) mientras que la muerte (el famoso *Sic transit gloria mundi* de A. Vesalio, 1514-1564) es el menos sutil (porque las iguala). Los autores no son capaces de imaginar una brecha más separadora.

11. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

GENERAL

- BADA, J.L. (2004): How life began on Earth: a status report. *Earth Planet. Sci. Lett.* 226, 1-15.
- BERNAL, J.D. (1976): *El origen de la vida*. Destino. Barcelona.
- BRACK, A., Ed. (1998): *The molecular origins of life*. CUP. Cambridge.
- BROOKS, J., SHAW, G. (1973): *Origin and development of living systems*. Academic Press. London.
- CALVIN, M. (1969): *Chemical evolution*. OUP. Oxford.
- DE DUVE, C. (2004): *La vida en evolución*. Crítica. Barcelona.
- DE DUVE, C. (2005): *Singularities. Landmarks on the pathways of life*. CUP. Cambridge.
- DE DUVE, C. (2007): Chemistry and selection. *Chem. Biodiv.* 4, 574-583.
- DELAYE, L., LAZCANO, A. (2005): Prebiological evolution and the physics of the origin of life. *Physics of Life Rev.* 1, 3-22.
- EARTH, MOON, AND PLANETS* 98 (2006).
- EHRlich, H.L. (1996): *Geomicrobiology*, Cap. 3. M. Dekker. New York.
- FOX, R.S. (1988): *Energy and the evolution of life*. Freeman & Co. New York.
- FORTERRE, P., GRIBALDO, S. (2007): The origin of modern terrestrial life. *HFSP Journal* 1, 156-168.
- FOX, S.W., DOSE, K. (1977): *Molecular evolution and the origin of life*. M. Dekker. New York.
- FRY, I. (2010): The role of natural selection in the origin of life. *Orig. Life Evol. Biosph.* DOI 10.1007/s11084-010-92-14-1.
- HENGVELD, R. (2007): Two approaches to the study of the origin of life. *Acta Biotheor.* 55, 97-131.
- HOPPE, W. *et al.* (1983): *Biophysics*. Springer-Verlag. Berlin.
- J. THEOR. BIOL.* 187 (1997)
- KAPLAN, R.W. (1982): *El origen de la vida*. Alhambra. Madrid.
- LAHAV, N. (1999): *Biogenesis*. OUP. Oxford.
- LINE, M.A. (2002): The enigma of the origin of life and his timing. *Microbiology* 148, 21-27.
- LUSKIN, C. (2004): Problems with the natural chemical "Origin of Life". [www. idea-center.org](http://www.idea-center.org).
- LUISE, P.L. (2006): *The emergence of life*. CUP. Cambridge.
- MARTÍNEZ, M. *et al.* (2007): *El problema de la biogénesis*. UCO. Córdoba.
- MASON, S.F. (1991): *Chemical evolution*. Clarendon Press. Oxford.
- MAYNARD SMITH, J., SZATHMÁRY, E. (1995): *The major transitions in evolution*. W.H. Freeman. Oxford.
- MORÁN, F. *et al.* (Coords.) (1995): *Orígenes de la vida*. Editorial Complutense. Madrid.
- MOROWITZ, H.J. (1992): *Beginnings of cellular life*. YUP. London.
- NICOLIS, G. (Ed) (1984): *Aspects of chemical evolution*. Wiley & Sons. New York.
- OPARIN, A.I. (1970): *Origen de la vida sobre la Tierra*. Tecnos. Madrid.
- ORIG. LIFE EVOL. BIOSPH.* 33 (2003).
- ORIG. LIFE EVOL. BIOSPH.* 37 (2007). Nine basic questions on the origins of life.
- ORIG. LIFE EVOL. BIOSPH.* 40 (2010). Open questions on the origins of life.

- ORGEL, L.E. (1998): The origin of life - a review of facts and speculations. *TIBS* 23, 491-495.
- PENNY, D. (2005): An interpretive review of the origin of life research. *Philos. Biol.* 20, 633-671.
- PERETÓ, J. (2005): Controversies on the origin of life. *Int. Microbiol.* 8, 23-31.
- PHIL. TRANS. R. SOC. B* 361 (2006).
- POPA, R. (2004): Between necessity and probability. Springer. Berlin.
- SHAPIRO, R. (1987): Orígenes. Salvat. Barcelona.
- SMIL, V. (2002): The Earth's biosphere. MIT Press. Cambridge.
- WATSON, J.D. et al. (1987): Molecular biology of the gene, 4th Edn, Part XI. Benjamin/Cummings. Menlo Park.

VIDA Y SISTEMAS VIVOS

- AYALA, F.J. (2007): Darwin's greatest discovery. Design without designer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104 suppl1, 8567-8573.
- BALÁZS, A. (2004): What does a molecule want?. *BioSystem* 73, 1-11.
- BIOSYSTEMS* 91-2 (2008).
- BLOMBERG, C. (2007): Physics of life. Elsevier. Amsterdam.
- CAPRA, F. (1999): La trama de la vida. Anagrama. Barcelona.
- CHAISSON, E.J. (2004): Complexity: an energetics agenda. *Complexity* 9, 14-21.
- CHU, D. et al. (2003): Theories of complexity. *Complexity* 8, 19-30.
- CLELAND, C.E., CHYBA, C.F. (2002): Defining "Life". *Orig. Life Evol. Biosph.* 32, 387-393.
- CONRAD, M. (1990): The geometry of evolution. *BioSystems* 24, 61-81.
- CONRAD, M. (1997): Origin of life and the underlying physics of the universe. *Bio-Systems* 42, 177-190.
- CORNING, P.A. (2001): Control information. *Kybernetes* 30, 1272-1288.
- CORNING, P.A., KLINE, S.J. (1998): Thermodynamics, information and life revisited, Parts I, II. *Syst. Res.* 15, 273-295, 453-482.
- DARWIN, C. (1977): El origen de las especies. Edaf. Madrid.
- DEAMER, D.W. (1997): The first living systems: a bioenergetic perspective. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 61, 239-261.
- FONTANA, W., BUSS, L.W. (1994): What would be conserved if "the tape were played twice? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 757-761.
- FREE, A., BARTON, N.H. (2007): Do evolution and ecology need the Gaia hypothesis. *TIEE* 22, 611-619.
- GARDNER, J.N. (2005): Coevolution of the cosmic past and future. *Complexity* 10, 14-21.
- GOULD, S.J. (2004): La estructura de la teoría de la evolución. Tusquets. Barcelona. La versión original inglesa es de 2002.
- GRAVILETS, S., GRAVNER, J. (1997): Percolation on the fitness hypercube and the evolution of reproductive isolation. *J.theor. Biol.* 184, 51-64.
- GREGORIUS, H-R. (1997): The adaptational system as a dynamical feedback system. *J. theor. Biol.* 189, 97-105.
- KUTSCHERA, U., NIKLAS, K.J. (2004): The modern theory of biological evolution: an expanded synthesis. *Naturwissenschaften* 91, 255-276.
- LAZCANO, A. (2008): What is life. A brief historical overview. *Chem. Biodiv.* 5, 1-15.

- LENSKI, R.E. et al. (2003): The evolutionary origin of complex features. *Nature* 423, 139-143.
- LUISI, P.L. (1998): About various definitions of life. *Orig. Life Evol. Biosph* 28, 613-622.
- MELKIKH, A.V., SELEZNEV, V.D. (2008): Early stages of the evolution of life. A cybernetic approach. *Orig. Life Evol. Biosph* 38, 343-353.
- MONOD, J. (1972): *El azar y la necesidad*. Barral. Barcelona.
- MOROWITZ, H.J. (1968): *Energy flow in biology*. Academic Press. New York.
- ORIG. LIFE EVOL. BIOSPH. 40 (2010). Definig life.
- PRIGOGINE, I., STENGERS, I. (1983): *La nueva alianza*. Alianza. Madrid.
- PROSS, A. (2004): The driving force for life's emergence. Kinetics and thermodynamics considerations. *J. theor. Biol.* 220, 393-406.
- PROSS, A. (2005): On the emergence of biological complexity: life as a kinetic state of matter. *Orig. Life Evol. Biosph* 35, 151-166.
- PROSS, A. (2005b): On the chemical nature and origin of teleonomy. *Orig. Life Evol. Biosph* 35, 383-394.
- PROSS, A., KHODORKOVSKY, V. (2004): Extending the concept of kinetic stability: towards a paradigm for life. *J. Phys. Org. Chem* 17, 312-316.
- REGIS, E. (2009): *¿Qué es la vida?* Espasa. Madrid.
- ROLLO, C.D. (1995): *Phenotypes*. Chapman & Hall. London.
- RUIZ-MIRAZO, K. et al. (2004): A universal definition of life: autonomy and open-ended evolution. *Orig. Life Evol. Biosph* 34, 323-346.
- SAUNDERS, P.T., HO, M.W. (1981): On the increase in complexity in evolution II. *J. theor. Biol.* 90, 515-530.
- SCHRÖDINGER, E. (1976): *Qué es la vida*. Avance. Barcelona. Versión original inglesa de 1944.
- WEBER, B.H., DEPEW, D.J. (1995): *Darwinism evolving*. MIT Press. Cambridge.
- WICKEN, J.S. (1998): Evolution and thermodynamics: the new paradigm. *Syst. Res.* 15, 365-372.
- WILLIAMS, R.J.P., FRAÚSTO DA SILVA, J.J.R. (2006): *The chemistry of evolution*. Elsevier. Amsterdam.
- YOCKEY, H.P. (1977): A calculation of the probability of spontaneous biogenesis by Information theory. *J. theor. Biol.* 67, 377-398.
- ZHURAVLEV, Y.N., AVETISOV, V.A. (2006): The definition of life in the context of its origin. *Biogeosciences* 3, 281-291.

BIOASTRONOMÍA/ASTROBIOLOGÍA

- BARROW, J.D., TIPLER, F.J. (1986): *The anthropic cosmological principle*. Oxford University Press. Oxford.
- BENNER, S.A. et al. (2004): Is there a common chemical model for life in the universe? *Curr. Op. Chem. Biol.* 8, 672-689.
- BILLINGS, L. et al. (2006): The astrobiology primer: an outline of general knowledge. *Astrobiology* 6, 735-813.
- BLOH, W. von et al. (2003): Maximum number of habitable planets at the time of Earth's origin: new hints for panspermia?. *Orig. Life Evol. Biosph* 33, 219-231.
- CHYBA, C.F., HAND, K.P. (2005): Astrobiology, the study of the living universe. *Ann. Rev. Astron. Astrophys.* 43, 31-74.
- CLARK, B.C. et al. (1999): Survival of life on asteroids, comets and other small bo-

- dies. *Orig. Life Evol. Biosph.* 29, 521-545.
- DOLE, S.H. (1972): *Planetas habitables*. Labor. Barcelona.
- FRANCK, S. et al. (2001): Planetary habitability: is Earth commonplace in the Milky Way?. *Naturwissenschaften* 88, 416-426.
- GONZÁLEZ, G. (2005): Habitable zones in the universe. *Orig. Life Evol. Biosph.* 35, 555-606.
- GONZÁLEZ, G., J.W. RICHARDS (2006): *El planeta privilegiado*. Palabra. Madrid.
- HORNECK, G. (1995): Exobiology, the study of the origin, evolution and distribution of life within the context of cosmic evolution. *Planet. Space Sci.* 43, 189-317.
- HORNECK, G., RETTBERG, P. (Eds.) (2007): *Complete course in Astrobiology*. Wiley-VCH. Weinheim.
- KASTING, J.F. (1997): Habitable zones around low mass stars and the search for extraterrestrial life. *Orig. Life Evol. Biosph.* 27, 291-307.
- NARLIKAR, J. (1987): *La estructura del universo*. Alianza. Madrid.
- NATURE INSIGHT (2001): Astrobiology. *Nature* 409, 1079-1118.
- NEALSON, K.H. et al. (2002): Searching for life in the universe: unconventional methods for a unconventional problem. *Int. Microbiol.* 5, 223-230.
- ORÓ, J. et al. (1982): Criteria for the emergence and evolution of life in the Solar System. *Orig. Life Evol. Biosph.* 12, 285-305.
- OSTER, L. (1978): *Astronomía moderna*. Reverté. Barcelona.
- PONNAMPERUMA, C. (Ed) (1972): *Exobiology*. North-Holland. Dordrecht.
- RAULIN-CERCEAU, F. et al. (1998): From panspermia to bioastronomy, the evolution of the hypothesis of universal life. *Orig. Life Evol. Biosph.* 28, 597-612.
- SCHULZE-MAKUCH, D., IRWIN, L.N. (2006): *Life in the universe*. Springer. Berlin.
- STRICK, J.E. (2004): Creating a cosmic discipline: The crystallization and consolidation of Exobiology, 1957-1973. *J. Hist. Biol.* 37, 131-180.
- TRIMBLE, V. (1997): Origin of the biologically important elements. *Orig. Life Evol. Biosph.* 27, 3-21.

ASTROFÍSICA Y ASTROQUÍMICA

- CHYBA, C., SAGAN, C. (1992): Endogenous production, exogenous delivery and impact-shock synthesis of organic molecules. *Nature* 355, 125-131.
- ENCRENAZ, T., BIBRING, J.-P. (1991): *The solar system*. Springer-Verlag. Berlin.
- GAFFEY, M.J. (1997): The early solar system. *Orig. Life Evol. Biosph.* 27, 185-203.
- HENNING, T., SCHNAITER, M. (1998): Carbon, from space to laboratory. *Earth, Moon, and Planets* 80, 179-207.
- IRVINE, W.M. (1998): Extraterrestrial organic matter: a review. *Orig. Life Evol. Biosph.* 28, 365-383.
- LLORCA, J. (2004): Organic matter in meteorites. *Int. Microbiol.* 7, 239-248.
- LLORCA, J. (2005): Organic matter in comets and cometary dust. *Int. Microbiol.* 8, 5-12.
- LUCAS, P.W. et al. (2005): UV circular polarisation in star formation regions: the origin of homochirality? *Orig. Life Evol. Biosph.* 35, 29-60.
- LUNINE, J.I. (1997): Physics and chemistry of the solar nebula. *Orig. Life Evol. Biosph.* 27, 205-224.
- MAURETTE, M. (1998): Carbonaceous micrometeorites and the origin of life. *Orig. Life Evol. Biosph.* 28, 385-412.
- ORÓ, J., MILLS, T. (1989): Chemical evolution of primitive solar system bodies. *Adv.*

- Space Res. 9, 105-120.
- PIZZARELLO, S. (2004): Chemical evolution and meteorites: an update. *Orig. Life Evol. Biosph.* 34, 25-34.
- SCHAEFER, L., FEGLEY, B. (2007): Outgassing of ordinary chondritic material and some of its implications for the chemistry of asteroids, planets and satellites. *Icarus* 186, 462-483.
- TIELENS, A.G., CHARNLEY, S.B. (1977): Circumstellar and interstellar synthesis of organic molecules. *Orig. Life Evol. Biosph.* 27, 23-51.
- WHITTET, D.C.B. (1997): Is extraterrestrial organic matter relevant to the origin of Life on Earth? *Orig. Life Evol. Biosph.* 27, 249-262.

TIERRA PRIMITIVA

- ANBAR, A.D., KNOLL, A.H. (2002): Proterozoic ocean chemistry and evolution. A bioinorganic bridge? *Science* 297, 1137-1142.
- CATLING, D.C., CLAIRE, M.W. (2005): How Earth's atmosphere evolved to an oxic state: a status report. *Earth Planet. Sci. Lett.* 237, 1-20.
- CLAIRE, M.W. *et al.* (2006): Biogeochemical modelling of the rise in atmospheric oxygen. *Geobiology* 4, 239-269.
- CONDIE, K.C. (2005): Earth as an evolving planetary system. Elsevier Academic Press. Burlington.
- DEGENS, E.T. (1989): Perspectives on Biogeochemistry. Springer Verlag. Berlin.
- GOLDBLATT, C. *et al.* (2006): Bistability of atmospheric oxygen and the great oxidation. *Nature* 443, 683-686.
- KASTING, J.F. (1993): Earth's early atmosphere. *Science* 259, 920-926.
- KASTING, J.F. *et al.* (2001): A coupled ecosystem-climate model for predicting the Methane concentration in the Archean atmosphere. *Orig. Life Evol. Biosph.* 31, 271-285.
- KASTING, J.F., CATLING, D. (2003): Evolution of a habitable planet. *Annu. Rev. Astron. Astrophys.* 41, 429-463.
- MARTIN, H. *et al.* (2006): Building of a habitable planet. *Earth, Moon, and Planets* 98, 97-151.
- ROTHSCHILD, L.J., LISTER, A.M. (Eds.) (2003): Evolution on planet Earth. Academic Press, Amsterdam.
- TIAN, F. *et al.* (2005): A hydrogen-rich early Earth atmosphere. *Science* 308, 1014-1017.

QUÍMICA PREBIÓTICA

- ARRHENIUS, G.O. (2003): Crystals and life. *Helv. Chim. Acta* 86, 1569-1586.
- BADA, J.L., LAZCANO, A. (2002): Some like it hot, but not the first biomolecules. *Science* 296, 1982-1983.
- BONNER, W.A. (1999): Chirality amplification. The accumulation principle revisited. *Orig. Life Evol. Biosph.* 29, 615-623.
- BONNER, W.A. *et al.* (1999): The extraterrestrial origin of the homochirality of biomolecules. Rebuttal to a critique. *Orig. Life Evol. Biosph.* 29, 215-219.
- BRACK, A. (2007): From interstellar amino acids to catalytic prebiotic peptides. A review. *Chem. Biodiv.* 4, 665-679.
- CAIRNS-SMITH, A.G. (1990): Siete pistas sobre el origen de la vida. Alianza. Madrid.

- CHANG, S. (1982): Prebiotic organic matter. *Phys.Earth Planet. Inter.* 29, 261-280.
- CHEM. BIODIV. 4 (2007).
- ERTEM, G. (2004): Montmorillonite, oligonucleotides, RNA and the origin of life. *Orig. Life Evol. Biosph.* 34, 549-570.
- ESCHENMOSER, A. (2007): On a hypothetical generational relationship between HCN and constituents of the reductive citric acid cycle. *Chem. Biodiv.* 4, 554-573.
- FERRIS, J.P. (2002): Montmorillonite catalysis of 30-50 mer oligonucleotides: laboratory demonstration of potential steps in the origin of the RNA world. *Orig. Life Evol. Biosph.* 32, 311-332.
- FERRIS, J.P. (2005): Mineral catalysis and prebiotic synthesis: montmorillonite-catalyzed formation of RNA. *Elements* 1, 145-149.
- FOX, S.W., HARADA, K. (1960): The thermal copolymerization of amino acids common to proteins. *J. Amer. Chem. Soc.* 82, 3745-3751.
- GREEN, M.M., V.J., JAIN (2009): Homochirality in life. Two equals runners, one tripped. *Orig. Life Evol. Biosph.* 40, 111-118.
- HARADA, K., FOX, S. W. (1964): Thermal synthesis of natural amino-acids from a postulated primitive terrestrial atmosphere. *Nature* 201, 335-337.
- HAZEN, R.M. (2006): Mineral surfaces and the prebiotic selection and organization of biomolecules. *Amer.Mineral.* 91, 1715-1729.
- JAMES, K.D., ELLINGTON, A.D. (1999): The fidelity of template-directed oligonucleotide ligation and the inevitability of polymer function. *Orig. Life Evol. Biosph.* 29, 375-390.
- JORISSEN, A., CERF, C. (2002): Asymmetric photoreactions as the origin of biomolecular homochirality: a critical review. *Orig. Life Evol. Biosph.* 32, 129-142.
- KAWAMURA, K. (2004): Behaviour of RNA under hydrothermal conditions and the origin of life. *Intl. J. Astrobiol.* 3, 301-309.
- KRISHNAMURTHY, R. *et al.* (1999): Mineral-induced formation of pentose-2,4-bisphosphates. *Orig. Life Evol. Biosph.* 29, 139-152.
- LARRALDE, R. *et al.* (1995): Rates of decomposition of ribose and other sugars: implications for chemical evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 8158-8160.
- MASON, S.F. (1984): Origins of biomolecular handedness. *Nature* 311, 19-23.
- MILLER, S.L. (1992): The prebiotic synthesis of organic compounds as a step toward the origin of life. En *Major events in the history of life* (J.W. Schopf, ed.), pp. 1-28. Jones & Bartlett Pub. Boston.
- MINARD, R.D. (1998): Structural investigations of hydrogen cyanide polymers. *Orig. Life Evol. Biosph.* 28, 461-473.
- MITSUZAWA, S., YUKAWA, T. (2003): "Reverse chemical evolution": a new method to search for thermally stable biopolymers. *Orig. Life Evol. Biosph.* 33, 163-171.
- MONNARD, P-A., ZIOCK, H. (2008): Eutectic phase in water-ice. A self-assembled environment conducive to metal-catalyzed non-enzymatic RNA polymerization. *Chem. Biodiv.* 5, 1521-1539.
- ORGEL, L.E. (1998a): The origin of life - How long did it take? *Orig. Life Evol. Biosph.* 28, 91-96.
- ORGEL, L.E. (1998b): Polymerization on the rocks: theoretical introduction. *Orig. Life Evol. Biosph.* 28, 227-234.
- ORGEL, L.E. (2004): Prebiotic chemistry and the origin of the RNA world. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 39, 99-123.
- ORÓ, J. (1977): Química prebiológica y origen de la vida. En *Avances de la Bioquímica*

- ca (L. Cornudella *et al.*, eds.), pp. 515-541. Salvat. Barcelona.
- PITSCH, S. *et al.* (2000): Concentration of simple aldehydes by sulfite-containing double-layer hydroxide minerals: implications for biopoesis. *Helv. Chim. Acta* 83, 2398-2411.
- RICARDO, A. *et al.* (2004): Borate minerals stabilize ribose. *Science* 303, 196.
- RUSHDI, A.I., SIMONEIT, B.R.T. (2001): Lipid formation by aqueous Fischer-Tropsch-Type synthesis over a temperature range of 100 to 400° C. *Orig. Life Evol. Biosph.* 31, 103-118.
- RUSHDI, A.I., SIMONEIT, B.R.T. (2006): Abiotic condensation synthesis of glyceride lipids and wax esters under simulated hydrothermal conditions. *Orig. Life Evol. Biosph.* 36, 93-108.
- SALADINO, R. *et al.* (2007): Formamide chemistry and the origin of informational polymers. *Chem. Biodiv.* 4, 694-720.
- SCHWARTZ, A.W. (2007): Intractable mixtures and the origin of life. *Chem. Biodiv.* 4, 656-664.
- TRINKS, H. *et al.* (2005): Ice and the origin of life. *Orig. Life Evol. Biosph.* 35, 429-445.
- TOP. CURR. CHEM.* 259 (2005).
- WHASHINGTON, J. (2000): The possible role of volcanic aquifers in prebiologic genesis of organic compounds and RNA. *Orig. Life Evol. Biosph.* 30, 53-79.
- WEBER, A.L. (2001): The sugar model: catalysis by amines and aminoacids products. *Orig. Life Evol. Biosph.* 31, 71-86.
- ZUBAY, G., MUI, T. (2001): Prebiotic synthesis of nucleotides. *Orig. Life Evol. Biosph.* 31, 87-102.

ETIOLOGÍA QUÍMICA

- BEIER, M. *et al.* (1999): Chemical etiology of nucleic acid structure: comparing pentopyranosyl (2'-4') oligonucleotides con RNA. *Science* 283, 699-703.
- BENNER, S.A., HUTTER, D. (2002): Phosphates, DNA, and the search for nonterrean life: a second generation model for genetic molecules. *Bioorg. Chem.* 30, 62-80.
- ESCHENMOSER, A. (1997): Towards a chemical etiology of nucleic acid structure. *Orig. Life Evol. Biosph.* 27, 535-553.
- ESCHENMOSER, A. (1999): Chemical etiology of nucleic acid structure. *Science* 284, 2118-2124.
- ESCHENMOSER, A. (2004): The TNA-family of nucleic acid systems: properties and prospects. *Orig. Life Evol. Biosph.* 34, 277-306.
- NIELSEN, P.E. (2007): Peptide nucleic acid and the origin of life. *Chem. Biodiv.* 4, 1996-2002.
- PREMRAJ, B.J. *et al.* (2004): Solution structure of 2'-5' d(G₄C₄). *Eur. J. Biochem.* 271, 2956-2966.
- SRIVATSAN, S.G. (2004): Modeling prebiotic chemistry with nucleic acid-like polymers and its implications for the proposed RNA world. *Pure Appl. Chem.* 76, 2085-2099.

INFORMACIÓN

- ADAMI, C. (2002): What is complexity? *BioEssays* 24, 1085-1094.
- ADAMI, C. (2004): Information theory in molecular biology. *Physics of Life Rev.* 3, 3-22.

- ADAMI, C., CERF, N.J. (2000): Physical complexity of symbolic sequences. *Physica D* 137, 62-69.
- BATTAIL, G. (2004): An engineer's view on genetic information and biological evolution. *BioSystems* 76, 279-290.
- CHAITIN, G.J. (1979): Toward a mathematical definition of life. En *The maximum entropy formalism* (R.D. Levine, M. Tribus, eds.), pp. 477-498. MIT Press. Cambridge, Ma.
- KÜPPERS, B.O. (1990): Information and the origin of life. MIT Press. Cambridge, Ma.
- EIGEN, M. (2000): Natural selection: a phase transition?. *Biophys. Chem.* 85, 101-123.
- SEGRÉ, D. *et al.* (2000): Compositional genomes: prebiotic information transfer in mutually catalytic noncovalent assemblies. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 4112-4117.
- STONIER, T. (1996): Information as a basic property of the universe. *BioSystems* 38, 135-140.
- YOCKEY, H.P. (1974): An application of information theory to the central dogma and the sequence hypothesis. *J. theor. Biol.* 46, 369-406.
- YOCKEY, H.P. (2005): Information theory, evolution and the origin of life. CUP. Cambridge.

REPLICACIÓN MOLECULAR

- FERNANDO, C. *et al.* (2007): A stochastic model of nonenzymatic nucleic acid replication: "elongators" sequester replicators. *J. Mol. Evol.* 64, 572-585.
- HORDIJK, W., STEEL, M. (2004): Detecting autocatalytic, self-sustaining sets in chemical reaction systems. *J. theor. Biol.* 227, 451-461.
- HUANG, W., FERRIS, J.P. (2003): Synthesis of 35-40 mers of RNA from unblocked monomers. A simple approach to the RNA world. *Chem. Commun.* 12, 1458-1459.
- KAUFFMAN, S.A. (1986): Autocatalytic sets of proteins. *J. theor. Biol.* 119, 1-24.
- LATHE, R. (2004): Fast tidal cycling and the origin of life. *Icarus* 168, 18-22.
- LEE, D.H. *et al.* (1996): A self-replicating peptide. *Nature* 382, 525-527.
- MOSSEL, E., STEEL, M. (2005): Random biochemical networks: the probability of self-sustaining autocatalysis. *J. theor. Biol.* 233, 327-336.
- ORGEL, L.E. (1992): Molecular replication. *Nature* 358, 203-209.
- SEGRÉ, D., LANCET, D. (1999): A statistical chemistry approach to the origin of life. *Chemtracts-Biochem. and Mol. Biol.* 12, 382-397.
- SEGRÉ, D. *et al.* (1998): Graded autocatalysis replication domain (GARD): kinetic analysis of self-replication in mutually catalytic sets. *Orig. Life Evol. Biosph.* 28, 501-514.
- SEVERIN, K. *et al.* (1998): Dynamic error correction in autocatalytic peptide networks. *Angew. Chem. Int. Ed.* 37, 126-128.
- SIEVERS, D., KIEDROWSKI, G. von (1994): Self-replication of complementary nucleotide-based oligomers. *Nature* 369, 221-224.

AUTOORGANIZACIÓN/AUTOORDENACIÓN

- ABEL, D.L., TREVORS, J.T. (2006): Self-organization vs. Self-ordering events in life-origin models. *Physics of Life Rev.* 3, 211-228.

- APEL, C.L. *et al.* (2002): Self-assembled vesicles of monocarboxylic acids and alcohols: conditions for stability and for the encapsulation of biopolymers. *Biochem. Biophys. Acta* 1559, 1-9.
- CORNISH-BOWDEN, A., CÁRDENAS, M.L. (2007): Self-organization at the origin of life. *J. theor. Biol.* doi: 10.1016/j.jtbi.2007.07.035.
- DEAMER, D. *et al.* (2002): The first cell membranes. *Astrobiology* 2, 371-381.
- DWORKIN, J.P. *et al.* (2001): Self-assembling amphiphilic molecules: synthesis in simulated interstellar/precometary ices. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 815-819.
- FISHKIS, M. (2007): Steps towards the formation of a protocell. The possible role of short peptides. *Orig. Life Evol. Biosph.* 37, 537-553.
- GABORA, L. (2006): Self-other organization: why early life did not evolve through natural selection. *J. theor. Biol.* 241, 443-450.
- INGBER, D.E. (2000): The origin of cellular life. *BioEssays* 22, 1160-1170.
- KAUFFMAN, S.A. (1993): The origins of order. OUP. Oxford.
- LEE, D.H. *et al.* (1997): Autocatalytic networks: the transition from molecular self-replication to molecular ecosystems. *Curr. Op. Chem. Biol.* 1, 491-496.
- LEHN, J-M. (2002): Toward complex matter: supramolecular chemistry and selforganization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 4763-4768.
- LEHN, J-M. (2002): Toward self-organization and complex matter. *Science* 295, 2400-2402.
- ROOT-BERNSTEIN, R.S., DILLON, P.F. (1997): Molecular complementarity I, II. *J. theor. Biol.* 188, 447-479 y 481-493.
- SCHUSTER, P., STADLER, F. (2003): Networks in molecular evolution. *Complexity* 8, 34-42.
- THOMAS, J.A., RANA, F.R. (2007): The influence of environmental conditions, lipid composition, and phase behaviour on the origin of cell membranes. *Orig. Life Evol. Biosph.* 37, 267-285.
- WALDE, P. (2006): Surfactant assemblies and their various possible roles for the origin(s) of life. *Orig. Life Evol. Biosph.* 36, 109-150.
- WHITESIDES, G.M., GRZYBOWSKI, B. (2002): Self-assembly at all scales. *Science* 295, 2418-2421.

EVOLUCIÓN MOLECULAR

- BIEBRICHER, C.K., GARDINER, W.C. (1977): Molecular evolution of RNA *in vitro*. *Biophys. Chem.* 66, 179-192.
- BROSIUS, J. (2003): Gene duplication and other evolutionary strategies: from the RNA world to the future. *J. Struct. Funct. Genomics* 3, 1-17.
- EIGEN, M. (1971): Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules. *Naturwissenschaften* 58, 465-523.
- EIGEN, M., SCHUSTER, P. (1977, 1978): The hypercycle. A principle of natural self-organization. *Naturwissenschaften* 64, 541-565 y 65, 7-41 y 341-369.
- FONTANA, W., SCHUSTER, P. (1998): Continuity in evolution: On the nature of the transitions. *Science* 280, 1451-1455.
- FONTANA, W. (2002): Modeling "evo-devo" with RNA. *BioEssays* 24, 1164-1177.
- JOYCE, G.F. (2004): Directed evolution of nucleic acid enzymes. *Annu. Rev. Biochem.* 73, 791-836.
- KUPCZOK, A., DITTRICH, P. (2006): Determinants of simulated RNA evolution. *J. theor. Biol.* 238, 726-735.

- LEHMAN, N. (2003): A case for the extreme antiquity of recombination. *J. Mol. Evol.* 56, 770-777.
- OEHLENSCHLÄGER, F., EIGEN, M. (1997): 30 years later. A new approach to Sol Spiegelman's and Leslie Orgel's *in vitro* evolutionary studies. *Orig. Life Evol. Biosph.* 27, 437-457.
- REANNEY, D.C. (1986): Genetic error and genome design. *TIG* 2, 41-46.
- REIDYS, C., *et al.* (2001): Replication and mutation on neutral networks. *Bull. Math. Biol.* 63, 57-94.
- SCHULTES, E. *et al.* (1999): A parametrization of RNA sequence space. *Complexity* 4, 61-71.
- SCHUSTER, P. (1997): Genotypes with phenotypes: adventures in a RNA toy world. *Biophys. Chem.* 66, 75-110.
- SCHUSTER, P., FONTANA, W. (1999): Chance and necessity in evolution: lessons from RNA. *Physica D* 133, 427-452.
- STADLER, B.M.R. *et al.* (2001): The topology of possible: Formal spaces underlying patterns of evolutionary change. *J. theor. Biol.* 213, 241-274.
- WILSON, D.S., SZOSTAK, J.W. (1999): In vitro selection of functional nucleic acids. *Ann. Rev. Biochem.* 68, 611-647.

ORIGEN Y EVOLUCIÓN DEL METABOLISMO

- ANET, F. (2004): The place of metabolism in the origin of life. *Curr. Op. Chem. Biol.* 8, 654-659.
- BALTSCHIEFFSKY, H. (1997): Major "anastrophes" in the origin and early evolution of biological energy conversion. *J. theor. Biol.* 187, 495-501.
- BATTISTUZZI, F.U. *et al.* (2004): A genomic timescale of prokaryote evolution. *BMC Evolutionary Biology* 4, 44-58.
- BERMAN-FRANK, I. *et al.* (2003): Nitrogen fixation and photosynthetic oxygen evolution in cyanobacteria. *Research in Microbiology* 153, 157-164.
- CASTRESANA, J., SARASATE, M. (1995): Evolution of energetic metabolism: the respiration-early hypothesis. *TIBS* 20, 443-448.
- CARCÍA-PICHEL, F. (1998): Solar ultraviolet and the evolutionary history of cyanobacteria. *Orig. Life Evol. Biosph.* 28, 321-347.
- CORNISH-BOWDEN, A. *et al.* (2007): Beyond reductionism. Metabolic circularity as a guiding vision for a real biology of systems. *Proteomics* 7, 839-845.
- ESCHENMOSER, A. (2007): The search for the chemistry of life's origin. *Tetrahedron.* 63, 12821-12844.
- FANI, R., FONDI, M. (2009): Origin and evolution of metabolic pathways. *Phys. Life Rev.* 6, 23-52.
- KLOTZ, M.G., STEIN, L.Y. (2008): Nitrifier genomics and evolution of the nitrogen cycle. *FEMS Microbiol. Lett.* 278, 146-156.
- LAZCANO, A., MILLER, S.L. (1999): On the origin of metabolic pathways. *J. Mol. Evol.* 49, 424-431.
- LIFSON, S. (1997): On the crucial stages in the origin of animate matter. *J. Mol. Evol.* 44, 1-8.
- LIFSON, S., LIFSON, H. (1999): A model for prebiotic replication: survival of the fittest versus extinction of the unfittest. *J. theor. Biol.* 199, 425-433.
- MELÉNDEZ-HEVIA, A. *et al.* (2007): From prebiotic chemistry to cellular metabolism. The chemical evolution of metabolism before Darwinian natural selection. *J.*

- theor. Biol. doi: 10.1016/j.jtbi. 2007.11.012.
- MORENO BERGARECHE, A., RUIZ-MIRAZO, K. (1999): Metabolism and the problem of its universalization. *BioSystems* 49, 45-61.
- MOROWITZ, H.J. (1999): A theory of biochemical organization, metabolic pathways, and evolution. *Complexity* 4, 39-53.
- MOROWITZ, H.J. *et al.* (2000): The origin of intermediary metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 7704-7708.
- A.W.J. MULLER (2005): Thermosynthesis as energy source for the RNA world: a model for the bioenergetics of the origin of life. *BioSystems* 82, 93-102.
- A.W.J. MULLER, D. SCHULZE-MAKUCH (2006): Thermal energy and the origin of life. *Orig. Life Evol. Biosph.* 36, 177-189.
- ORGEL, L.E. (2000): Self-organizing biochemical cycles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 12503-12507.
- PERETÓ, J.G. *et al.* (1999): Comparative biochemistry of CO₂ fixation and the evolution of autotrophy. *Internatl. Microbiol.* 2, 3-10.
- PROSS, A. (2004): Causation and the origin of life. Metabolism or replication first? *Orig. Life Evol. Biosph.* 34, 307-321.
- RAYMOND, J. (2005): The evolution of biological carbon and nitrogen cycling. A genomic perspective. *Rev. Mineral. Geochem.* 59, 211-231.
- ROSS, D.S. (2007): The viability of a nonenzymatic reductive citric acid cycle-kinetics and thermochemistry. *Orig. Life Evol. Biosph.* 37, 61-65.
- RUSSELL, M.J., ARNDT, N.T. (2005): Geodynamic and metabolic cycles in the Hadean. *Biogeosciences* 2, 97-111.
- RUSSELL, M.J., MARTIN, W. (2004): The rocky roots of the acetyl-CoA pathway. *TIBS* 29, 358-363.
- SMITH, E., MOROWITZ, H.J. (2004): Universality in intermediary metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 13168-13173.
- TOMIKI, T., SAITOU, N. (2004): Phylogenetic analysis of proteins associated in the four major energy metabolism systems. *J. Mol. Evol.* 59, 158-176.
- WÄCHTERSCHÄUSER, G. (2000): Life as we don't know it. *Science* 289, 1307-1308.
- WEBER, A.L. (1997): Energy from redox disproportionation of sugar carbon drives biotic and abiotic synthesis. *J. Mol. Evol.* 44, 354-360.
- XIONG, J. *et al.* (2000): Molecular evidence for the early evolution of photosynthesis. *Science* 289, 1724-1729.

ANÁLISIS FILOGÉNICO

- CHARLEBOIS, R.L., DOOLITTLE, W.F. (2004): Computing prokaryotic gene ubiquity: rescuing the core from extinction. *Genome Research* 14, 2469-2477.
- DOOLITTLE, W.F. (1999): Phylogenetic classification and the universal tree. *Science* 284, 2124-2128.
- FRASSER-LIGGETT, C.M. (2005): Insights on biology and evolution from microbial genome sequencing. *Genome Research* 15, 1603-1610.
- JAIN, R. *et al.* (1999): Horizontal gene transfer among genomes: the complexity hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 3801-3674.
- JEFFROY, O. *et al.* (2006): Phylogenomics. The beginning of incongruence? *TIG* 22, 225-231.
- FORTERRE, P. (2006): Three RNA cells for ribosomal lineages y three DNA viruses to replicate their genomes. A hypothesis for the origin of cellular domain. *Proc.*

- Natl. Acad. Sci. USA 103, 3669-3806.
- FORTERRE, P., PHILIPPE, H. (1999): Where is the root of the universal tree of life? BioEssays 21, 871-879.
- KOONIN, E.V. (2005): Orthologs, paralogs, and evolutionary genomics. Annu. Rev. Genet. 39, 309-338.
- KUNIN, V. et al. (2005): The net of life: reconstruing the microbial phylogenetic network. Genome Res. 15, 954-959.
- LESTER, L. *et al.* (2005): The slow road to the eukaryotic genome. BioEssays 28, 57-64.
- LI, W-H., GRAUR, D. (1971): Fundamentals of molecular evolution. Sinauer. Sunderland.
- WOESE, C.R. (1987): Bacterial evolution. Microbiol. Rev. 51, 221-271.

MUNDO DE LA SOPA PREBIÓTICA/HETEROGÉNESIS

- DYSON, F.J. (1999): Los orígenes de la vida. CUP. Madrid.
- GRIFFITH, C.W. (2009): A specific scenario for the origin of life and the genetic code based on peptide/oligonucleotide interdependence. Orig. Life Evol. Biosph. 39, 517-531.
- HANCZYC, M.M. et al. (2003): Experimental models of primitive cellular compartments: encapsulation, growth, and division. Science 302, 618-622.
- HUNDING, A. *et al.* (2006): Compositional complementarity and prebiotic ecology in the origin of life. BioEssays 28, 399-412.
- NORRIS, V., RAINE, D.J. (1998): A fission-fusion origin for life. Orig. Life Evol. Biosph. 28, 523-537.
- OBA, T. et al. (2005): Catalytic activities of [GADV]-peptides. Orig. Life Evol. Biosph. 34, 447-460.
- SEGRÉ, D., LANCET, D. (2000): Composing life. EMBO Reports 1, 217-222.
- SEGRÉ, D. *et al.* (2001): The lipid world. Orig. Life Evol. Biosph. 31, 119-145.
- SHENHAV, B., LANCET, D. (2004): Prospects of a computational origin of life endeavour. Orig. Life Evol. Biosph. 34, 181-194.
- TESSERA, M. (2009): Life began when evolution began. A lipidic vesicle - based scenario. Orig. Life Evol. Biosph. 39, 559-564.

MUNDO DE LAS PROTEÍNAS

- ANDRAS, P., ANDRAS, S. (2005): The origins of life. The "protein interaction world" hypothesis. Medical Hypotheses 64, 678-688.
- CHERNOFF, Y.O. (2001): Mutation processes at the protein level: is Lamarck back? Mutat. Res. 488, 39-64.
- CHESSARI, S. *et al.* (2006): The production of *de novo* folded proteins by a stepwise chain elongation: A model for prebiotic chemical evolution of macromolecular sequences. Chem. Biodiv. 3, 1202-1210.
- CHIARABELLI, C. *et al.* (2006): On the folding frequency in a totally random library of *de novo* proteins obtained by phage display. Chem. Biodiv. 3, 840-859.
- FOX, S.W. (1965): A theory of macromolecular and cellular origins. Nature 205, 328-340.
- IKEHARA, K. (2002): Origins of gene, genetic code, protein and life: comprehensive view of life systems from a GNC-SNS primitive genetic code hypothesis. J.

- Biosci. 27, 165-186.
- LUPI, O. *et al.* (2006): Are prions related to the emergence of early life. Medical hypotheses 67, 1027-1033.
- OBA, T. *et al.* (2005): Catalytic activities of [GADV]-peptides. Orig. Life Evol. Biosph. 34, 447-460.
- RODE, B.M. (1999): Peptides and the origin of life. Peptides 20, 773-786.
- RODE, B.M. *et al.* (2007): The first steps of chemical evolution towards the origin of life. Chem. Biodiv. 4, 2674-2702.
- TAILLADES, J. *et al.* (1999): N-carbamoyl amino acid solid-gas nitrosation by NO/NO_x. A new route to oligopeptides via α -amino acid N-carboxyanhydride. Prebiotic implication. J. Mol. Evol. 48, 638-645.

MUNDO DEL HIERRO-AZUFRE/REACTOR HIDROTHERMAL ALCALINO

- DE DUVE, C. (1991): Blueprint for a cell. N. Patterson Publishers. Burlington.
- HARTMAN, H. (1998): Photosynthesis and the origin of life. Orig. Life Evol. Biosph. 28, 515-521.
- KOONIN, E.V., MARTIN, W. (2005): On the origin of genomes and cells within inorganic compartments. TIG 21, 647-654.
- LINDAHL, P.A. (2004): Stepwise evolution of nonliving to living chemical systems. Orig. Life Evol. Biosph. 34, 371-389.
- MADEN, B.E.H. (1995): No soup for starters? Autotrophy and the origins of metabolism. TIBS 20, 337-341.
- MARTIN, W., RUSSELL, M.J. (2003): On the origins of cells. Phil.Trans. R. Soc. Lond. B 358, 59-85.
- MULKIDJANIAN, A.Y., GALPERIN, M.Y. (2007): Physico-chemical and evolutionary constraints for the formation and selection of first biopolymers. Towards the consensus paradigm of the abiogenic origin of life. Chem. Biodivers. 4, 2003-2015.
- RUSSELL, M.J. (2007): The alkaline solution to the emergence of life. Energy, entropy and early evolution. Acta Biotheor. 55, 132-180.
- WÄCHTERSCHÄUSER, G. (1988): Before enzymes and templates: Theory of surface metabolism. Microbiol. Rev. 52, 452-484.
- WÄCHTERSCHÄUSER, G. (1997): The origin of life and its methodological challenge. J. theor. Biol. 187, 483-494.
- WÄCHTERSCHÄUSER, G. (2007): On the chemistry and evolution of the pioneer organism. Chem. Biodiv. 4, 584-602.

MUNDO DEL RNA

- ANASTASI, C. *et al.* (2007): RNA. Prebiotic product or biotic invention?. Chem. Biodiv. 4, 721-739.
- BOERLIJST, M.C., HOGEWEG, P. (1995): Attractors and spatial patterns in hypercycles with negative interactions. J. theor. Biol. 176, 199-210.
- COPLEY, S.D. *et al.* (2007): The origin of the RNA world: co-evolution of genes and Metabolism. Bioorg. Chem. 35, 430-443.
- DE LUCREZIA, D. *et al.* (2007): On the chemical reality of the RNA world. Orig. Life Evol. Biosph. 37, 379-385.
- JOHNSTON, W.K. *et al.* (2001): RNA-catalyzed RNA polymerization. Science 292, 1319-1325.

- JOYCE, G.F. (1989): RNA evolution and the origins of life. *Nature* 338, 217-224.
- JOYCE, G.F. (2002): The antiquity of RNA-based evolution. *Nature* 418, 214-221.
- JOYCE, G.F., ORGEL, L.E. (1999): Prospects for understanding the origin of the RNA world. En *The RNA world* (Gesteland, R.F. *et al.*, eds.), pp. 49-77. CSHL Press. New York.
- KUN, A. *et al.* (2005): Real ribozymes suggest a relaxed error threshold. *Nat. Genet.* 37, 1008-1011.
- MILLS, D.R. *et al.* (1967): An extracellular darwinian experiment with a self-duplicating nucleic acid molecule. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 54, 919-927.
- MULLER, A.W.J. (2005): Thermosynthesis as energy source for the RNA World: a model for the bioenergetics of the origin of life. *BioSystems* 82, 93-102.
- MÜLLER, U.F. (2006): Recreating an RNA world. *Cell.Mol.Life.Sci.* 63, 1278-1293.
- ORGEL, L.E. (2003): Some consequences of the RNA world hypothesis. *Orig. Life Evol. Biosph.* 33, 211-218.
- POOLE, A.M. (2006): Getting from an RNA world to modern cells just got a little easier. *BioEssays* 28, 105-108.
- SCHEURING, I., *et al.* (2003): Spatial models of prebiotic evolution: soup before pizza? *Orig. Life Evol. Biosph.* 33, 319-335.
- SZABO, P. *et al.* (2002): In *silico* simulations reveal that replicators with limited dispersal evolve towards higher efficiency and fidelity. *Nature* 420, 340-343.

MUNDOS RNP/DNA

- CAVALCANTI, A.R. *et al.* (2004): On the classes of aminoacyl-tRNA synthetases, amino acids and the genetic code. *Orig. Life Evol. Biosph.* 34, 407-420.
- C. Chiarabelli *et al.* (2006): On the folding frequency in a totally random library of *de novo* proteins obtained by phage display. *Chem. Biodiv.* 3, 840-858.
- DIRUGGIERO, J. *et al.* (1999): DNA repair systems in Archaea: mementos from the last universal common ancestor? *J. Mol. Evol.* 49, 474-484.
- FORTERRE, P. (2005): The two ages of the RNA world, and the transition to the DNA world: a story of viruses and cells. *Biochimie* 87, 793-803.
- FOX, G.E., A.K. NAIK (2004): The evolutionary story of the translation machinery. En *The genetic code and the origin of life* (L.R. de Pouplana, Ed.), pp. 93-105. Eureka.com and Kluwer Academic/Plenum Publishers.
- GIULIO, M. DI (2003): The early phases of genetic code origins: conjectures on the evolution of coded catalysis. *Orig. Life Evol. Biosph.* 33, 479-489.
- GIULIO, M. DI (2004): The origin of the tRNA molecule: implications for the origin of protein synthesis. *J. theor. Biol.* 226, 89-93.
- IKEHARA, K. *et al.* (2002): A novel theory on the origin of the genetic code: a GNC-SNS-hypothesis. *J. Mol. Evol.* 54, 530-538.
- JEFFARES, D.C. *et al.* (1998): Relics from the RNA world. *J. Mol. Evol.*, 46, 18-36.
- KLIPCAN, L., SAFRO, M. (2004): Amino acid biogenesis, evolution of the genetic code and aminoacyl-tRNA synthetases. *J. theor. Biol.* 228, 389-396.
- KNIGHT, R.D. *et al.* (1999): Selection, history and chemistry. The three faces of the genetic code. *TIBS* 24, 241-247.
- KOONIN, E.V. *et al.* (2006): The ancient virus world and evolution of cells. *Biology Direct* 1, 29.
- LINE, M.A. (2005): A hypothetical pathway from the RNA to the DNA world. *Orig. Life Evol. Biosph.* 35, 395-400.

- NOVOZHILOV, A.S. *et al.* (2007): Evolution of the genetic code. Partial optimization of a random code for robustness to translation error in a rugged fitness landscape. *Biology Direct* 2, 24.
- PATEL, A. (2005): The triplet genetic code had a doublet predecessor. *J. theor. Biol.* 233, 527-532.
- POOLE, A.M. *et al.* (1998): The path from the RNA world. *J. Mol. Evol.*, 46, 1-17.
- RIBAS DE POUPLANA, L., SCHIMMEL, P. (2000): A view into the origin of life. Aminoacyl-tRNA synthetases. *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* 57, 865-870.
- RONNENBERG, T.A. *et al.* (2000): Testing a biosynthetic theory of the genetic code: fact or artifact? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 13690-13695.
- SELIGMANN, H., AMZALLAG, G.N. (2002): Chemical interactions between amino acids and RNA: multiplicity of the levels of specificity explains origin of the genetic code. *Naturwissenschaften* 89, 542-551.
- SZATHMÁRY, E., MAYNARD SMITH, J., (1997): From replicators to reproducers: the first major transitions leading to life. *J. theor. Biol.* 187, 555-571.
- TAYLOR, W.L. (2006): A molecular model for the origin of protein translation in a RNA world. *J. theor. Biol.* 243, 393-406.
- TRAN, E. *et al.* (2004): Evolutionary origins of the RNA-guided nucleotide-modification complexes. *TIBS* 29, 343-350.
- VETSIGIAN, K. *et al.* (2006): Collective evolution and the genetic code. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 10696-10701.
- WEBERNDORFER, G. *et al.* (2003): On the evolution of primitive genetic code. *Orig. Life Evol. Biosph.* 33, 491-514.
- WILHELM, T., NIKOLAJEWA, S. (2004): A new classification scheme of the genetic code. *J. Mol. Evol.* 59, 598-605.
- YAKHNIN, A.V. (2007): A model for the origin of protein synthesis as coreplicational scanning of nascent RNA. *Orig. Life Evol. Biosph.* 37, 523-536.
- YARUS, M. (2000): RNA-ligand chemistry: a testable source for the genetic code. *RNA* 6, 475-484.
- WOLF, Y.I., KOONIN, E.V. (2007): On the origin of the translation system and the genetic code in the RNA world by means of natural selection, exaptation and subfunctionalization. *Biology Direct* 2, 14.

LUCA

- DE DUVE, C. (2003): A research proposal on the origin of Life. *Orig. Life Evol. Biosph.* 33, 559-574.
- DELAYE, L. *et al.* (2005): The last common ancestor: what's in a name. *Orig. Life Evol. Biosph.* 35, 537-554.
- DWORKIN, J.P. *et al.* (2003): The roads to and from RNA world. *J. theor. Biol.* 222, 789-792.
- FORTERRE, P. (1996): A hot topic: the origin of hyperthermophiles. *Cell* 85, 789-792.
- FORTERRE, P. (2006): The origin of viruses and their possible roles in major evolutionary transitions. *Virus Research* 117, 5-16.
- GALTIER, N. *et al.* (1999): A nonhyperthermophilic common ancestor to extant life forms. *Science* 283, 220-221.
- GLANDORFF, N. (2000): About the last common ancestor, the universal life-tree and lateral gene transfer: a reappraisal. *Mol. Microbiol.* 38, 177-185.
- GLANDORFF, N. *et al.* (2008): The last universal common ancestor. *Emergence*,

- constitution and genetic legacy of an elusive forerunner. *Biology Direct* 3, 28.
- LEIPE, D.D. *et al.* (1999): Did DNA replication evolve twice independently? *Nucl. Acids Res.* 27, 3389-3401.
- LINE, M.A. (2005): A hypothetical pathway from the RNA to the DNA world. *Orig. Life Evol. Biosph.* 35, 395-400.
- ISLAS, S. *et al.* (2004): Comparative genomics and the gene complement of a minimal cell. *Orig. Life Evol. Biosph.* 34, 243-256.
- MARTÍNEZ, M., CASTILLO, F. (2006): En busca de LUCA. *Isagoge* 3, 31-35.
- MUSHEGIAN, A.R., KOONIN, E.V. (1996): A minimal gene set for cellular life derived by comparison of complete bacterial genomes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93, 10268-10273.
- POOLE, A.M. *et al.* (1999): Early evolution: prokaryotes, the new kids on the block. *BioEssays* 21, 880-889.
- POOLE, A.M., LOGAN, D.T. (2005): Modern mRNA proofreading and repair: clues that the last universal ancestor possessed a RNA genome? *Mol. Biol. Evol.* 22, 1444-1455.
- PERETÓ, J. *et al.* (2004): Ancestral lipid biosynthesis and early membrane evolution. *TIBS* 29, 469-477.
- RANEA, J. *et al.* (2006): Protein superfamily evolution and the last universal common ancestor (LUCA). *J. Mol. Evol.* 63, 513-525.
- SCHWARTZMAN, D.W., LINEWEABER, C.H. (2004): The hyperthermophilic origin of life revisited. *Biochem. Soc. Trans.* 32, 168-171.
- SZASMÁRY, E. (1992): What is the optimum size for the genetic alphabet? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 89, 2614-2618.
- WÄCHTERSCHÄUSER, G. (2003): From precells to Eukarya, a tale of two lipids. *Mol. Microbiol.* 47, 13-22.
- WOESE, C.R. (1998): The universal ancestor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 6854-6859.
- WOESE, C.R. (2002): On the evolution of cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 8742-8747.

BIOLOGÍA SINTÉTICA/AUTOPOIESIS

- CARLETTI, T., FANELLI, D. (2007): From chemical reactions to evolution: emergence of species. *Europhysics Lett.* 77, 1-8.
- EMMECHE, C. (1998): Vida simulada en el ordenador. Gedisa. Barcelona
- FOX, S.W. (1971): Self-assembly of the protocell from a self-ordered polymer. En *Prebiotic and biochemical evolution* (A.P. Kimbal y J. Oró, eds.), pp. 8-30. North-Holland. Amsterdam.
- GÁNTI, T. (1997): Biogenesis itself. *J. theor. Biol.* 187, 583-593.
- GLASS, J.I. (2006): Essential genes of a minimal bacterium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 425-430.
- KAUFFMAN, S. (2003): Investigaciones. Tusquets. Barcelona.
- LUISI, P.L. *et al.* (2002): The notion of a DNA minimal cell: a general discourse and some guidelines for an experimental approach. *Helv. Chim. Acta* 85, 1759-1777.
- LUISI, P.L. (2003): Autopoiesis: a review and a reappraisal. *Naturwissenschaften* 90, 49-59.
- LUISI, P.L. *et al.* (2006): Approaches to semi-synthetic minimal cells: a review. *Naturwissenschaften* 93, 1-13.

- MATURANA, H., VALERA, H. (1996): El árbol del conocimiento. Debate. Madrid.
- NAOAKI, O. (2005): Computational studies on conditions of the emergence of autopoietic protocells. *BioSystems* 81, 223-233.
- NOIREAUX, V., LIBCHABER, A. (2004): A vesicle bioreactor as a step toward an artificial cell assembly. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 17669-17674.
- NOWAK, M.A., OHTSUKI, H. (2008): Prevolutionary dynamics and the origin of evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 14924-14927.
- ONO, N. (2005): Computational studies on conditions of the emergence of autopoietic Protocells. *BioSystems* 81, 223-233.
- PHIL. TRANS. R. SOC. B* 362 (2007).
- RASMUSSEN, S. et al. (2004): Proto-organism kinetics: evolutionary dynamics of lipid aggregates with genes and metabolism. *Orig. Life Evol. Biosph.* 35, 171-180.
- RASMUSSEN, S. et al. (2009): Protocells. The MIT Press. Cambridge.
- SOLÉ, R.V. et al. (2007): Synthetic protocell biology: from reproduction to computation. *Phil. Trans. R. Soc. B* 362, 1727-1739.
- SZATHMÁRY, E. (2005): In search of the simplest cell. *Nature* 433, 469.
- SZOSTAK, J.W. et al. (2001): Synthesizing life. *Nature* 409, 387-390.

VIDA MUY ANTIGUA EN LA TIERRA

- ALLWOOD, A.C. (2006): Stromatolite reef from the early Archaean era of Australia. *Nature* 441, 714-718.
- BRASIER, M. et al. (2004): Earth's oldest (≈ 3.5 Ga) fossils and the "early Eden hypothesis": questioning the evidence. *Orig. Life Evol. Biosph.* 35, 257-269.
- CAVALIER-SMITH, T. (2001): Obcells as proto-organism: membrane heredity, lithophosphorilation, and the origins of the genetic code, the first cells and photosynthesis. *J. Mol. Evol.* 53, 555-595.
- FORTERRE, P. (1995): Looking for the most "primitive" organism(s) on Earth today: the state of the art. *Panet. Space Sci.* 43, 167-177.
- LÓPEZ-GARCÍA, P. et al. (2006): Ancient fossil record and early evolution (ca. 3,8 to 0,5 Ga). *Earth, Moon, and Planets* 98, 247-290.
- NISBET, E.G., SLEEP, N.H. (2001): The habitat and nature of early life. *Nature* 409, 1083-1091.
- ROTHSCHILD, L.J., MANCINELLI, R.L. (2001): Life in extreme environments. *Nature* 409, 1092-1101.
- SCHOPF, J.W. (1994): Disparate rates, differing fates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91, 6735-6742.
- SCHOPF, J.W. (2000): La cuna de la vida. Crítica. Barcelona.

INDICES

I. MATERIAS

A

aaRS, **200-201**
abigarramiento, **104-105**
abiogénesis, **21, 22**
AC, **177, 238-240**
Acanthamoeba, **210**
acción interior, principio de, **1**
acetato, ruta del, **165, 169-170**
ácidos nucleicos (AN), **12-15**
 mundo de los, **154-156**
acoplamiento
 autocatálisis/metabolismo, **26**
 indirecto (transducción), **103**
acreción, **55-56**
actividad óptica, **137-138**
adaptabilidad, **6, 9**
adaptación, **7-8, 9, 122**
adaptación-adaptabilidad, compromiso, **9**
adaptadores, **199-201**
adaptativo, paisaje, **16-18**
AFB (argumento de la biogénesis), **26-27**
agua, **38, 40-41**
Al, **237, 258**
aitia, **19, 259**
AL, **235, 239-240**
alelo, **9**
algorítmica, incompresibilidad, **6**,
algoritmo, **85, 238**
 implacable, **27**
Allende, meteorito de, **50**
Allen y Martin, teoría de, **227**
All life is chemistry, **2**
aminoácidos, síntesis prebiótica de, **145**
amoniaco, **233-234**
análisis filogenético, **130-135**
 molecular, **131-133**
analogía (homoplasia), **131**
antrópico, principio, **41-42**
Apex, **72**
Archaea, **134**
árbol filogenético, **134**
 universal, **134, 135, 190**
arcillas, **139, 155, 174**
Arrhenius, ecuación de, **96**
Arqueano (Arcaico), **50, 71**
 modelo del Kasting *et al.* del clima del, **74-75**
Arqueano-Proterozoico, transición, **73**
Ars subtilior, **270**
Artificial life (1989), **239**
asteroides, **51**
Astroquímica, **37-39**
atmósfera
 biestable, **78**
 oxidación de la, **68, 75-79**
 primitiva, **64-67**
autocatálisis, **107-108**
autocatalizadores, **12, 108-111**
autoensamblaje, **111-120**
autogénicos, modelos, **164 -170**
autómata(s), **235**
 autorreproductor, **31, 2367-238**

- celulares AC, **177, 237-240**
- fluido, **241**
- autonomía, **6, 167**
- autoordenación, **111-122**
 - en redes, **120-122**
- autoorganización/autoordenación/autoensamblaje, **5**
- autoorganización-selección, debate, **129-130**
- autopoiesis, **7, 238-239**
- autorreplicación
 - obstáculos, **110-111**
 - oligonucleótidos, **109-110**
 - dinámica, **127-128**
 - oligopéptidos, **110**
- autorreplicación/autorreproducción, **105**
- azar-necesidad, **32, 259-260**
 - análisis molecular del, **153**
- azúcar, modelo del, **142-143**
- azúcares, síntesis prebiótica de, **142-143**
- azufre, fraccionamiento isotópico del, **75**

B

- Baberton, **71**
- Bacteria*, **134**
- Bayes, teorema de, **8, 197**
- Beilstein*, **137, 231**
- Belcher, Islas, **71**
- Belousov-Zhabotinsky (BZ), reacciones de, **103-104**
- bicho de los Álamos, **251**
- BIF, **50, 59, 68-69**
- Big Bang*, **3, 33, 262**
- Bioastronomía (Exo/Astrobiología), **40**
- Bioelementos, **35-36**
- biogénesis, **1**
 - argumento de la (AFB), **26-27**
 - fases de la, **32**
 - metodología, **28**
 - paradigma de la, **23**
 - planteamiento de la, **20-28**
 - premisas y enfoques, **23**
 - y principios biológicos, **16**
 - problemas de la, **28-32**
 - requisitos de la, **29**
- Biogenesis* (1999), **24**
- Biología sintética, **244-246**
- biológicos, principios, **16**
- Boltzmann,
 - constante de, **97**
 - ecuación de, **84, 97**
 - entropía, **84**
- bomba primaria, modelo de la, **152**
- Borel, límite de, **26**
- browniano, movimiento, **97**
- Bücherer-Bergs, reacción de, **145**
- Buchnera aphidicola*, **244**

C

- CAA, **152**
- caja negra, **239**
- cálculo,
 - λ , **238, 260**
 - variacional, **111**
- cambio con continuidad, **2, 123**
- CAP, **8, 16**
- carbonados, compuestos,
 - bióticos, **224-225, 229-231**

- en el espacio, **37-39**
 - prebióticos, **136, 141-143**
- carbono,
 - ciclo del, **69-70, 229**
 - nucleosíntesis de, **36**
- carbonato-silicato, ciclo del, **69**
- carboxidotrofia, **229**
- carga genética, **11**
- Carletti y Fanelli, modelo de, **254**
- Carsonella rudii*, **244**
- CAS, **7**
- catalizador(es), **98, 100**
- catch 22*, **129, 171**
- causación, **4-6, 259**
- CC, **52-53**
- célula mínima, **241, 244-246**
 - cibernética, **243-244**
- Cellulopathologie, Die* (1858), **20**
- celularización, **167, 193-194**
- CHONPS, **35-36**
- cianhídrico, ácido, **38, 143-144**
- cianotrofia, **227**
- cierre, **7**
 - catalítico, **159-160, 222**
 - epistemológico, **241**
 - espacial, **27,**
- cladismo, **131**
- cladogénesis/duplicación, **132**
- cladograma, **133-134**
 - de Woese, **134**
- Claire *et al.*, modelo del estado rédox atmosférico de, **77-78**
- clima, control del, **69-71**
- coevolución,
 - en el mundo del RNA, **179-182**
 - proteínas-ácidos nucleicos, **156, 201-202**
- código genético, **196-203**
- COG, **186**
- CNC, **12, 83, 88**
- cometas, **51, 53**
- compartimentación, **114**
- complejidad, **1,7-8, 9, 129**
 - algorítmica, **85**
 - física, **85-86**
 - hipótesis de la, **134**
- “complejificación”, **11, 16**
- complementariedad estructural, **13, 113**
- composomas, **164**
- compuestos orgánicos prebióticos, **62-63**
- computabilidad, **238-239**
- comunicación,
 - sistemas complejos de, **249**
 - teoría de la, **82-83, 197**
 - y dogma central, **197**
- condritos carbonosos (CC), **52-53**
- conjugación mecano-química, **93**
- conjuntos
 - autocatalíticos, **12, 106-107, 157-159**
 - no covalentes (CNC), **12, 81, 160-164**
- conocimiento racional, **18-19**
- constitucional (de nucleótidos), análisis, **147**
- continuidad,
 - euación de, **98**
 - principio de, **20, 23**
- convección del manto, corrientes de, **60-61**
- conversión/conjugación, **113**
- cooperación
 - de AN, péptidos y lípidos, **182-184**

- metabólica, **178-179**
- en la replicación, **175-178**
- cooperatividad, **93-94**
- copernicano, principio, **41**
- copia maestra, **127**
- Copley *et al.*, teoría de, **181-182**
- copolimerización, **149-150**
- core,
 - hipótesis del, **134-135**
 - génico, **188**
 - metabólico, **222, 230-231**
- Cornish-Bowden y Cárdenas, modelo de, **242-243**
- corrección estocástica, **178**
- cosmológicos, modelos, **33-34**
- cosmoquímica orgánica, hipótesis de la, **39**
- creación *ex nihilo*, **21, 262**
- Crítica del juicio* (1790), **81**
- criorreactor marino modelo de, **139-140**
- cuasiespecie, **127**
- Curie, principio de, **103**
- Cybernetics* (1948), **7**

CH

- chell*, **256, 257**
- Chemical evolution* (1969), **23**
- Cheng *et al.*, teoría de la coevolución de, **156**

D

- Darwin-Eigen, ciclo de, **32**
- Darwin, umbral de, **32, 190**
- darwiniano-molecular, hipótesis, **82**
- darwinismo, **1-2, 16, 122, 123**
- datación radiactiva, **39-40**
- debate "NO-ON", **232**
- Deep Impact*, experimento, **53**
- debilidad solar primitiva (FYS), **58, 73**
- deístas/deísmo, **19, 27**
- Dembski, límite de, **26, 259**
- descendencia
 - común, **130**
 - con modificación, **123**
- determinismo/indeterminismo, **8**
- deriva genética, **10-11**
- Deus sive substantia sive natura*, **263**
- diablillo,
 - de Laplace, **6**
 - de Maxwell, **86**
- diazotrofia, **232-233**
- DIB, **38**
- difusión (molecular), **97-98**
- dilución, problema de la, **139-140**
- "dios salvador de brechas", falacia del, **27**
- Discorsi* (1638), **263**
- diseño sin diseñador, **261**
- disipación, función de, **103**
- disipativa, estructura, **4, 103**
- distancia/similitud entre secuencias, **132-133**
- divergencia, tiempo de, **133**
- diversidad, **1**
- DKP, **151-152**
- DNA, **13-14**
 - mundo del, **208-212**
 - topología del, **211-212**
- dogma central de la biología molecular, **20, 24, 197**
 - violación del, **31, 125**

Drake, ecuación de, **48-49**
Dyson, modelo de las bolsas de basura de, **159-160**

E

E. coli, **10, 24, 85, 104, 125, 205**

ecuación(es)
 constitutivas termodinámicas, **102-103**
 de estado, **100**

Eigen
 ecuaciones de, **128**
 paradoja de (*catch 22*), **129, 171**

emergencia, **6**

emulsión, **183**

enantiómeros, **137-138**

energía
 interna U, **100**
 libre de Gibbs, **3, 100-101**

enfriamiento genético, **190**

entidades casi celulares (CLE), **246, 258**

entificación, **4**

entropía, **3**
 Boltzmann, **84**
 Clausius (S), **100**
 de Shanon-Weaver (H), **83, 84**
 mutua, **84**
 producción de, **3, 102-103**

Entropie der Welt strebt einem Maximum zu, Die, **104**

Entscheidungsproblem, **19, 270**

Entstehung der Kontinente und Ozeane, Die (1915), **60**

enzimas, **99**

enzimización, **100, 166**

era cósmica habitable (CHA), **45**

ergodicidad, **6**

error(es)
 fenotípico, **172**
 genotípico (umbral del), **6, 129, 171**
 informáticos, **197-198**

espacio(s), **11-12**
 biológico, exploración, **17-18**
 de formas y genotipos, **12**
 químico, **12, 86-94**
 de los compuestos carbonados, **36-37**
 exploración del, **12-15**
 de fenotipos, **88-94**
 de genotipos, **86-88**

Esperienze intorno alla generazione degli insetti (1668), **21**

estabilidad, **6**
 cinética-dinámica, **11**
 macromoléculas, **149**
 micromoléculas, **140-141**

estado
 de equilibrio, **95, 100-101**
 estacionario, **95, 103**
 función de, **100**
 de no equilibrio, **101-104**

estelar, evolución, **34-35**

estrategas de la r/K, **184**

estromatolitos, **72**

estasis y puntuación, **130**

Strelley Pool, **72**

ETI, **48**

etiología química, **12**

eucariota, **3, 184**

Eukarya, **134**

eutéctico, ambiente, **140, 155**

evento de la gran oxidación (GOE), **50, 68, 75-79**

Everything is driven by motiveless, purposeless decay, **261**
 evolución, **122-130**
 in vitro, **125**
 molecular, **123-130, 131**
 dinámica, **125-129**
 patrones, **129-130**
 evolucionabilidad, **6, 9**
 exaptación, **122, 196, 207**
 exclusión competitiva, principio de, **8**
Exercitationes de generatione animalium (1651), **20**
Ex nihilo nihil/omne fit, **262**
 exoplanetas, búsqueda de, **44**
Ex ovo omnia, **20**
Expériences relatives aux generations dites spontanées (1860), **21**
explanans/explanandum, **19**
 exploración del espacio
 biológico, **17-18**
 químico, **12-15**
 extremófilos, **39, 47**

F

fago
 Φ X179, **85, 243**
 Q β , **124**
 T1, **10**
 T4, **194**
 fases, regla de las, **113**
 fase sólida, síntesis en, **153**
feed-back, **7-8, 32, 163-164**
 doble, **166-167**
 fenomenológicas, ecuaciones, **102-103**
 fenotipo/genotipo, **9**
Fides praestat supplementum sensuum defectui, **262**
 fijación de
 CO₂, **230-231**
 N₂, **234**
 fijismo, **122**
 Fick, ecuaciones de, **98**
 filogénico, análisis, **130-135**
 fisicalismo, **1**
fitness, **2, 11, 17, 122**
 fluctuación, prueba de la, **10-11**
 flujo, **102**
 difusivo, **98**
 de entropía, **102**
 formaciones de hierro bandeadas, **50, 59, 68-69**
 formamida, **38, 144**
 formosa, reacción de la, **14, 142-143**
 Forster y Church, célula mínima de, **245**
 fosfato, **235-236**
 fosforilación, **218-220**
 fotosíntesis, **226-227**
 mundo de la, **168-169**
 fraccionamiento isotópico, **39**
 del azufre, **74**
 FUCA, **31, 185**
 fuentes hidrotermales submarinas, **164, 169**
 fuerza vital, **1**
 fuerzas/flujo, **103**
 función
 de estado, **100**
 de partición, **89, 96**
 FYS, **58, 73**

G

GADV, proteínas, **201-202**
 Gaia,
 hermanos de, **48**
 hipótesis de, **78-80**
 homeostática, **234**
 galaxias, **37**
 GARD, modelos, **160-164**
 generación espontánea,
 ab initio, **21**
 teoría de la, **21**
 generación progresiva heterótrofa, hipótesis de la, **22**
 genético, material, **9-11**
genota, **190**
 genotipo/fenotipo, **9, 32**
 relación (*mapping*), **12, 16, 89, 124**
 geoquímicos, marcadores, **59**
 Gibbs,
 ecuación de, **100**,
 energía libre de, **3, 100-101**
 glaciaciones, **57-58**
 Glandorff *et al.*, teoría de, **191, 193**
 glioxilato, escenario del, **230**
 glucólisis, **223**
 GOE, **50, 68, 75-79, 228, 264**
 Goldblatt *et al.*, modelo de atmósfera biestable, **78**
 GP, estereoquímica del, **193**
 Griffith, modelo de, **182-184**
 grupo CHNOPS, **35-36**
 GS-GOGAT, ciclo, **234**
gunk, **29, 264**

H

habitabilidad, **39-45**
 terrestre, **39, 56-71**
 habitable(s),
 era cósmica (CHA), **45**
 planetas, **47-48**
 zonas (CHZ, GHZ), **42-44**
 HCN, mundo del, **144**
 Hadeano, **54**
Haemophylus influenzae, **188, 244**
 Hamming, distancia de, **12, 128**
hardware, **23, 31, 240**
 Hardy-Weinberg, ley de, **9, 123**
 Hartman, modelo de, **168**
 heredabilidad, **9**
 "herradura" de Krebs, **223**
 Hertzsprung-Russell, diagrama de, **35**
 heterogénesis, **21**
 heterogénicos, modelos, **157-164**
Hétérogénie (1859), **21**
 heteropolímeros lineales (HPL), **12**
 HGT, **134, 186, 188, 190, 212**
 hidrógeno en la atmósfera terrestre, **65-66**
 hidróxidos mono/bi laminares, **139-140**
 hierro-azufre, mundo del, **164-168**
 Hill, representación de, **93**
 hiperciclos, **173-178**
 holográfico, principio, **6**
 holón, **4-5**
 homología, **131**
Homo mensura, **41**
 HPL, **12, 83, 149**
 documentos históricos, **131**
 huevo y la gallina, problema del, **20**
 humeros submarinos, **164, 169**

Huroniana, glaciación, **75**

I

iders, **19, 257**

idoneidad (*fitness*), **2, 11, 17, 122, 123, 124**

Ikehara y Oba, teoría de, **201-202**

impactos meteoríticos, **56-57**

imposibilidad, **26**

incompletitud, **18**

incompresibilidad, **6, 18**

incomputabilidad, **18**

incongruencia (filogénica), **134**

indecidibilidad, **17-18**

indeterminación, **8, 18**

individualización, **20, 114, 264**

inflación eterna, teoría de la, **34**

información, **12, 81-86**

biológica, origen de la, **24**

composicional, **12, 29, 82**

estructural, **112-113**

secuencial, **12, 29, 82**

informativas, genes, **134**

inhibición, **99-100**

integridad tensional, **111-112**

inteligencia

artificial (AI), **237, 258**

extraterrestre (ETI), **48**

búsqueda de (SETI), **48-49**

intensionalidad, **1**

sin intensión, **81**

interacciones de proteína, mundo de las (PIW), **248-249**

internalizar el entorno, **8**

interestelar, medio (ISM), **38-39**

invernadero, efecto, **58, 69**

IPD, **63**

Ishikawa *et al.*, modelo de, **250-251**

iso AN, **13**

isociánico, ácido, **38**

Isua, serie de, **39, 58, 71, 265**

J

jerarquías, **4-5**

jerarquización estructural, **112**

Jukes y Cantor, modelo de, **134**

K

Kant-Laplace, hipótesis de, **51**

Kasting y Holm, teoría de, **67-68**

Kauffman, modelo de **157-159**

Kauffman *et al.*, modelo de, **248**

Kimura, modelo de, **134**

Koonin, hipótesis de, **182**

Krebs

ciclo reductivo de, **222, 231**

herradura de, **223**

Kuiper, cinturón de, **51**

Kuruma, modelo de, **251**

L

lamarckismo (transformismo), **8, 16, 32, 122**

last ribo-organism, **31, 185**

Lebenskraft, **1**

Leuchs, anhídridos de, **152**

Levinthal, paradoja de, **92**

Lewontin-Kojima, ley de, **123**
 LHB, **50, 56, 62, 264**
life, The principles of, (2003), **2**
 Lifson, teoría de los, **11, 16, 108-109**
 ligaduras, **102**
 ligando, **93-94**
 Liouville, teorema de, **6**
 lipídicas, estructuras, **114-120**
 lipídico, mundo, **162**
 lípidos, síntesis prebiótica de, **142**
 liposomas, **115-116**
Little Bang, **51**
 LUCA, **28, 131, 134, 185, 187-195, 267**
 antes de, **185-187**
 Glandorff *et al.*, **110, 193**
 proteínas de, **189**
 Wächtershäuser, **193**
 Woese, **190**
 LUCAV, **213**
 Luisi *et al.*, modelo de, **251**
 luminosidad solar, **58, 73**
 Luna, **55-56**
 Luria y Delbrück, experimento de, **10-11**

M

macroevolución, **123**
 macro/microestado, **96**
 macromoléculas (prebióticas), **148-156**
mapping, **12, 89, 124**
 Maxwell, diablillo de, **86**
 Mecánica estadística, **96-97**
 mecanicismo, **1**
 MDF, **39, 264**
 Meléndez-Hevia *et al.*, teoría de, **223**
 Melkikh y Seleznev, protocélula de, **243-244**
 membranas,
 complejas, **119-120**
 primitivas, **116-119**
 metabolismo, **31, 215-220**
 metabolista de superficie, **165**
 metagenómica, **188**
 metanogénesis, **224**
 metano y FYS, **73-75**
 metilotrofia, **229**
 meteoritos, **51**
 método científico, **20**
 micelas lipídicas, **115, 183**
 Michaelis-Menten, ecuación de, **99**
 MIF, **39**
Mycoplasma
 genitalium, **188, 189, 244**
 laboratorium, **189**
 microevolución, **123**
 micromoléculas (prebióticas), **136-147**
 Milankovitch, ciclos de, **57-58**
 Miller
 escenario de, **63**
 experimento de, **136-137**
 paradoja de, **141**
 modelos complejos, **156-182**
 información composicional
 autogénicos, **164-170**
 heterogénicos, **158-164**
 información secuencial, **171-181**
Molecular evolution and the origin of life (1977), **23**
 monómeros, **12**

Moore, ley de, **71**
 Morowitz, barrera de, **82**
 mosaicismo, hipótesis del, **223**
 multiplicación molecular, **105-111**
 multiverso, **34, 41, 260-261, 263, 264**
Mundus Subterraneus (1665), **21**
muoma, **190**
 Murchison, meteorito de, **53**
 mutación, **9**
 adaptativa, **10-11**
 génica, **132**
 neutra, **89**

N

Nada es seguro sobre el origen de la vida, **264**
 nanorrobots, caja de, **152**
 navaja de Ockham, **27**
 NBP, **152-153**
 NCA, **152**
 NCLDV, **208**
 nebulosas, **38**
Nihil agit se ipsum, **260**
 nitrogenados, compuestos,
 bióticos, **225-226, 232-234**
 prebióticos, **143-147**
 nitrógeno,
 ciclo del, **231, 234**
 problema del, **141**
 reactivo (Nr), **232-233**
 Noireaux y Libchaber, modelo de, **250**
 no linalidad, **6, 81**
Non sunt multiplicanda entia praeter necessitatem, **27**
 no vida-vida, transición, **29, 32**
 Nowak y Ohtsuki, modelo de, **255-256**
 nucleicos, ácidos (AN), **12-15**
 mundo de los, **149-151**
 nube, modelo de la, **221**
 nucleobases, **12**
 síntesis prebiótica de, **145-146**
 nucleosíntesis, **37-37**
 nucleósidos/nucleótidos, **12-13**
 síntesis prebiótica de, **146-147**
 nuones, **191-192**

O

obcélula, **194**
 océano primitivo, **67-69**
 Ockham, navaja de, **27**
 Olasagasti *et al.*, modelo de, **254-255**
 Olbers, paradoja de, **33**
 oligómeros ("oligos") , **11**
 olvido de las condiciones iniciales, **102**
Omnis cellula e cellula, **20**
 Ono, modelo de, **253-254**
 Onsager, teorema de, **103**
 Onverwatch, grupo, **72**
 Oort, nube de, **51**
 OORT, paradoja, **182**
 operacionales, genes, **134**
 Oregonador, **103-104**
 organismo pionero, modelo del, **30, 164-168**
 organización, **1, 4-5**
Origen de la vida sobre la Tierra (1970), **22**
origen de las especies, El (1859), **122, 130**
origin of life, The (1929), **21**

Oró, escenario de, **63**
ortología/paralogía, **131-132**
Ortus medicinae (1648), **2**
oxidación del planeta, **75-78**
óxido nítrico, **232-233**
oxígeno
 atmosférico, biestabilidad del, **78**
 química del, **228-229**

P

PAH, **38**
paisaje adaptativo, **17**
PAL, **76**
Paleobiología, **71-73**
Paleografía, **61**
palingénesis, **45**
Pandora, caja de, **141**
panspermia, **22, 46-47**
paradigma central de la biología molecular, **20, 24, 197**
 violación del, **31, 125**
patrón canónico (filogénico), **134**
PAUP, **132**
PCR, **125**
peptídico, ciclo, **166**
percolación, **17**
perfección, principio de, **122**
Philosophie zoologique (1809), **122**
Pilbara, **71**
PIW, **248-249**
pizza prebiótica, modelo de la, **179**
planetas, **50-51**
 terrestres, **70**
plantilla, **107, 172**
plegamiento
 RNA, **88-91**
 proteína, **92-93**
pneuma, **1**
policondensaciones prebióticas, **150-151**
polimerización, *puzzle* de la, **148**
polímeros, **11**
 selección de los, **170-171**
polinucleótidos, **12**
 síntesis prebiótica de, **156-157**
polipéptidos, **90**
 síntesis prebiótica de, **151-152**
polvo interplanetario (IPD), **63**
¿porqué el ser y no precisamente la nada?, **259**
potencial (es), **100**
 evolutivo, **130**
 químico, **101, 105**
 termodinámicos, **100**
prebiótico(s), mundo(s), **30-31**,
Precámbrico, **50**
precursores prebióticos, **136**
Prigogine, teorema de, **103**
primacías en biogénesis, **29-30**
priones, **153-154**
procariota(s), **3, 184**
 taxonomía de los, **187-188**
progenota, **31, 190**
Proishojdenie jizni (1924), **21**
proteínas, **90-94**
 GADV, **198**
 jamás nacidas, **152-153**
 de LUCA, **185**
 mundo de las, **151-154**

proteinoides, **151**
 Proterozoico, **50, 68, 71, 73**
 protobionte, **26-27, 185**
 protocélula(s), **3, 29, 118-119, 219, 246-256**
 protorribosomas, **207**
Puresystem, **251, 256**
puzzle de la polimerización, **148**

Q

¿Qué es la vida? (1944), **2**
 Química supramolecular, **113**
 quimiomimesis, **146**
 quimioteca, **12**
 quimiotón, **3, 241-242, 246, 259**
 quiralidad, **137-139, 148-149**

R

RAF, **106-107, 220**
 raíz
 del árbol filogenético universal, **135**
 de todas las raíces, La, **185**
 Ramachandran, representación de, **91**
 Rasmussen *et al.*, modelo de, **251-252**
 reacciones químicas, **94-95**
 catalizadas, **98-100**
 reactor
 evolutivo, **126**
 hidrotermal alcalino, modelo del, **169-170**
 y mundo de los virus, **213-214**
 recapitulación, hipótesis de la, **222**
 recesión galáctica, **33**
 recombinación, **9, 173**
 reconstrucción condicionada, **135**
 redes, **5, 120-121**
 autocatalíticas, **218**
 booleanas, **121-122**
 dentro de rdes, **5**
 neutrales, **89**
 reglas de selección, **11**
 relación
 $^{12}\text{C}/^{13}\text{C} > 1$, **39, 71, 262**
 genotipo-fenotipo (*mapping*), **12, 16, 89, 124**
 k_3/K_M , **99, 218**
 μ -w, **11**
 organismo-ambiente (idoneidad, *fitness*), **17**
 relojero ciego, **261**
 reloj molecular, **131**
 replicación, **31**
 composicional, **106-107**
 secuencial, **107-111**
 dinámica, **125-129**
 replicadores, **12, 15-16, 108-109**
 ecuación de los, **109**
 respiración, **225-226**
 respiración-fotosíntesis, ciclo de la, **69, 70-71**
 retrogradación, hipótesis de la, **221-222**
 RNA, **12**
 fenotipos de, **88-90**
 molécula excepcional, **124**
 mundo del, **171-181**
 secuencias de, **86-87**
 RNP, mundo de las, **195-208**
ribo-organism, **31, 186-187, 199**
Riborgis eigensis, **184**
 ribosomas, **203-204, 206-207**

- ribozimas, **99**
- robusted, postulado de, **142, 230**
- rotación terrestre, **58**
- rotura de la simetría especular, **138**
- rTCA, **221, 231**
- ruta evolutiva, **129-130**

- S**

- Scala naturae*, **1**
- Scatchard, representación de, **93**
- secuencias, **12**
 - etiología de las, **150, 153, 173**
 - similitud de, **132-133**
- Segré *et al.*, modelo de, **161-162**
- segundo
 - código, **200**
 - origen de la vida, un, **256**
- selección
 - y deriva, **9-10**
 - equilibrio de, **129**
 - in vitro*, **125-129**
 - molecular, **125**
 - natural, **1-2, 9-10, 20, 122, 261**
 - “algoritmo implacable”, **27**
 - origen de la, **27-28**
 - química, **27, 29**
 - reglas de, **11, 32**
- SETI, proyecto, **48-49**
- Shannon-Weaver, ecuación de, **83, 84, 87**
- Sharov, hipótesis de, **71**
- Sic transit gloria mundi*, **270**
- simulaciones prebióticas, **136**
- similitud de secuencias, **132-133**
- singularidad, **261**
- sintrofia, **223**
- SIPS, **151**
- síntesis prebióticas, **136-156**
 - aminoácidos, **145**
 - azúcares, **142-143**
 - lípidos, **142**
 - macromoléculas, **151-153, 154-156**
 - nucleobases, **145-146**
 - nucleósidos/ótidos, **146-147**
- sintrofia, **217-218**
- sistema(s),
 - definición, **3-4, 100-102**
 - descripción, **100**
 - (M, R), **241-243**
 - vivo, **6**
 - mínimo, **25**
 - probabilidad de formación, **25-27**
- Sistema Solar, **50-54**
 - componentes, **50-51**
 - formación, **51-52**
 - y vida, **54**
- software, **23, 31, 240**
- SMA, **189**
- solar, constante, **50**
- sopa prebiótica, **148**
 - de Haldane, **22**
 - teoría de la, **30, 141**
- Spiegelman *et al.*, experimento de, **124-125**
- Strecker, síntesis de, **145**
- sulfidricación, **68**
- Szabó *et al.*, modelo coevolutivo de, **179-181**
- Szostak *et al.*, modelo de, **247, 259**

T

TCA reductivo, **222, 231**
 TCR, **173**
 tectónica de placas, teoría de la, **59-61**
 teístas/teísmo, **19, 27**
 teleonomía, **7, 8, 16, 260**
 temperatura evolutiva, **190**
tempo y modo, **123, 130, 190**
Teología Natural (1802), **1**
 Termodinámica, **100-104**
 termótrofos, **235-236**
Termus aquaticus (Taq), **125**
 Tessera, modelo de, **163-164**
 tiempo de divergencia, **133**
 Tierra, **54-71**
 cronometraje del origen de la vida en la, **62**
 formación, **54-56**
 habitabilidad, **61-62**
 tioéster, mundo del, **168-169**
 Titán, **65**
 Titius-Bode, ley de, **50**
 tmRNA, **205-207**
 TOC, **7**
 traducción, **203-208**
 trampa fría, **66**
 transducción, **103**
 transferencia genética horizontal (HGT), **134**
 transformismo (lamarckismo), **122**
 tres virus-tres dominios, hipótesis, **135, 210**
 tRNA, **200**
 T-Tauri, estrellas, **51, 52**
 Turing, máquina de, **238-239**

U

uders, **19, 260**
 último gran bombardeo (LHB), **50, 56, 62**
 universo observable,
 calendario del, **34**
 materia-energía del, **35**
 umbral
 de Darwin, **189**
 del error, **12, 86, 129, 171**
 urea, **1**
 uroboros, **24**
ur-organism, **237**
Urschleim, **22**
 UV, luz, **14, 168, 170-171, 227-228**

V

varianza genética/fenotípica, **9**
 vela en la oscuridad, una, **27**
 vesículas lipídicas (liposomas), **115-116**
 crecimiento y división, **118-119**
 via(s)
 sincrónica/diacrónica, **6, 259**
 séxtuple, **5**
 vida,
 artificial (AL), **237, 239-240**
 definición, **2-3, 6, 113, 258**
 explicaciones de la, **259-260**
 extraterrestre, **45-47**
 búsqueda de, **47-49**
 filosofía personal de la, **266**

mínima, **2, 7, 240, 244, 260-261**
 naturaleza de la, **1-11**
vida comenzó cuando la evolución comenzó, La, **261**
vida en evolución, La (2004), **22**
 vida-Tierra,
 Gaia, hipótesis de, **79-80**
 interacción, **73-80**
 metano y FYS, **73-75**
 oxidación de la Tierra, **75-78**
 vinculación organismo-ambiente, **240**
 violación de la paridad, **138**
 virus,
 diversidad, **212-213**
 mundo de los, **212-214**
vis vitalis, **1**
 vitalismo, **1**
 von Neumann, autómata de, **31, 237-238**

W

Wald, test de, **139**
Wärmetod, **104**
warm little pond, a, **20**
 Wächtershäuser, modelos de, **164-168**
 Warrawoona, grupo, **72**
 Watson-Crick, pares de, **13, 87**
 Weber, modelo de, **142-143**
 Weismann, barrera de, **32, 188-189**
 Wilson, ciclo de, **60-61**
 Woese,
 cladograma de, **134**
 teoría de, **190**
 Wolf y Koonin, teoría de, **208**

Y

Yakhnin, teoría de, **207-208**

Z

zonas habitables (CHZ, GHZ), **42-44**
Zustandssumme, **96**

II. AUTORES

A

Abel, D.L., **5**
Abelson, P.H., **65**
Adami, C., **82, 85, 86**
Agassiz, L., **57**
A'Hearn, M.F., **53**
Albarède, F., **58**
Aldiss, B.W., **47**
Allen, J.F., **227**
Alonso, J.M., **42**
Altman, S., **171**
Allwood, A.C., **72**
Akabori, S.A., **150**
Amzallag, G.N., **199**
Anastasi, C., **147, 156**
Anbar, A.D., **75**
Andras, C., **248**
Andras, P., **248**
Anfinsen, C., **92**
Ao, P., **123**
Apel, C.L., **116**
Arndt, N.T., **169**
Aristóteles, **1**
Arrhenius, G.O., **139, 143, 235**
Arrhenius, S., **46**
Atkins, P.W., **94, 262**
Augereau, J-C., **51**
Avetisov, V.A., **7, 138**
Ayala, F.J., **263**

B

Babloyantz, A., **94**
Bada, J., **23, 137**
Baer, C.F., **11**
Bailey, J.M., **149**
Baker, D., **93**
Balázs, A., **19**
Baldauf, S.L., **183**
Baltimore, D., **31**
Baltshchinsky, H., **23, 235**
Barandiarán, X., **7**
Bargueño, P., **138**
Barghoon, E.S., **72**
Bar-Nun, A., **62**
Barrick, J.E., **130**
Barroso, J.M., **60**
Barrow, J.D., **41, 262**
Barton, N.H., **79, 234**
Bastian, H.C., **21**
Battistuzzi, F.U., **224**
Bedau, M.A., **6, 259**
Beier, M., **14**
Benn, C.R., **55**
Benner, S.A., **12, 40**
Berg, P., **244**
Bergs, H., **145**
Bernal, J.D., **29, 139**
Bernard, C., **2**
Bernstein, M.P., **62, 63**
Berzelius, J.J., **1**
Bibring, J.P., **51**

Biebricher, C.K., **125**
 Billings, L., **40**
 Bilotta, E., **262**
 Biondi, E., **175**
 Blobel, G., **118**
 Bloh, W. von, **47**
 Bocclair, J.W., **143**
 Boden, M.A., **7**
 Boerlijst, M.C., **157, 177**
 Bokov, K., **206**
 Boltzmann, L., **97**
 Boncheva, M., **113**
 Bonner, W.A., **138, 139**
 Borel, E., **26**
 Borelli, G.A., **1**
 Borquez, E., **144**
 Boussau, B., **195**
 Boyer, H., **247**
 Brack, A., **46, 152**
 Brandes, J.A., **232**
 Brassier, M., **72**
 Bray, D., **121**
 Breslow, R., **142**
 Brillouin, L., **84**
 Brocks, J.J., **71**
 Broecker, W., **58**
 Brooks, R., **237**
 Brosius, J., **16, 192**
 Browne, J., **263**
 Brunnander, B., **123**
 Buchanan, B.B., **119**
 Büchner, E., **1**
 Burbidge, E.M., **34**
 Burke, D.H., **226**
 Burns, J.A., **216**
 Buss, L.W., **220, 261**
 Butlerow, A., **141, 142**

C

Cairns-Smith, A.G., **139, 155**
 Calvin, M., **20, 23**
 Campbell, J.H., **195, 208**
 Camus, A., **265**
 Canfield, D.E., **68, 224**
 Cantor, C.R., **134**
 Capra, F., **4, 7**
 Cárdenas, M.L., **242**
 Cariani, P., **240**
 Carletti, T., **254**
 Carrier, R.C., **26**
 Carter, B., **41**
 Castresana, J., **194, 226**
 Catling, D.C., **65, 70, 76**
 Cavalcanti, A.R., **201**
 Cavalier-Smith, T., **194**
 Cech, T.R., **171**
 Cerf, C., **138**
 Cerf, N.J., **85, 86**
 Cervantes, M. de, **270**
 Claire, M.W., **76**
 Clark, B.C., **46**
 Clausius, R., **100, 104**
 Cleland, C.E., **2**
 Cockell, C.S., **39, 57, 228**
 Coenye, T., **187**

Cohen, S., **247**
 Collins, L., **189**
 Comeyras, A., **152**
 Condie, K.C., **64, 70**
 Conrad, M., **6, 19**
 Copérnico, N., **60**
 Copley, S.D., **180, 218**
 Cornforth, J.W., **138**
 Corning, P.A., **8, 81, 83, 104**
 Cornish-Bowden, A., **242**
 Costanzo, G., **144**
 Cotton, A., **138**
 Coyne, J.A., **122**
 Crick, F.H.C., **21, 30, 46, 196, 199**
 Croll, J., **57**
 Crowley, J., **58**
 Czárán, T., **157, 179**

CH

Chaisson, E.J., **264**
 Chaitin, G., **18, 85**
 Chang, S., **22**
 Charlebois, R.L., **188**
 Charnley, S.B., **38**
 Chechetkin, V.R., **198**
 Chen, I.A., **118**
 Chen, X., **171**
 Cheng, C.M., **156**
 Chernoff, Y.O., **154**
 Chessari, S., **153**
 Chiarabelli, C., **153**
 Chu, B.C.F., **29**
 Chu, D., **8**
 Church, A., **238**
 Church, G.M., **245**
 Chyba, C.F., **2, 40, 62, 63**

D

Darnell Jr., J.E., **213**
 Darwin, C., **1, 7, 20, 122, 130, 249, 261**
 Dawies, P.C.W., **6**
 Dawkins, R., **15, 191, 263**
 Dayhoff, M., **134, 186**
 Deamer, D.W., **29, 62, 114, 116, 117, 247, 256, 257, 258, 268**
 Delano, J.W., **59, 65**
 Delbrück, M., **10, 20**
 Delaye, L., **22, 30, 189**
 Dembski, W., **26, 260**
 Demeter, A., **157, 178**
 Denett, D.C., **27, 260**
 Depew, D.J., **2, 27**
 Descartes, R., **1, 237**
 Dewar, R.C., **103**
 Dicke, H., **45**
 Dietz, R.S., **59**
 Dillon, P.F., **113**
 DiRuggiero, J., **212**
 Dobzhansky, T.H., **17**
 Dole, S.H., **39**
 Dolja, V.V., **213**
 Doolittle, W.F., **188**
 Donder, T. de, **101**
 Dose, K., **21, 23, 63, 151**
 Drake, F., **48**

Ducluzeau, A-L., **233**
 Dunham, W., **265**
 Duve, C. de, **2, 20, 22, 31, 32, 145, 157, 168, 185, 200, 263, 267**
 Dworkin, J.P., **29, 30, 114, 116, 117, 268**
 Dyson, F.J., **105, 157, 159, 238, 239**

E

Egholm, M., **151**
 Eigen, M., **11, 20, 25, 46, 81, 109, 123, 129, 157, 177, 199, 218, 260**
 Einstein, A., **33, 264**
 Ellington, A.D., **155**
 Ellis, G.F., **4**
 Emmeche, C., **238, 239, 240**
 Encrenaz, T., **51**
 Engel, J., **112**
 Engelman, D.M., **119**
 Epstein, C.J., **198**
 Erdos, P., **120, 157**
 Eriani, G., **200, 201**
 Erickson, J.C., **150**
 Ertem, G., **155**
 Eschenmoser, A., **12, 15, 19, 136, 142, 144, 151, 156, 220, 230,**
 Ettwig, K.F., **234**
 Evans, D., **206**

F

Falkowski, P.G., **71, 209**
 Fanale, F.P., **64**
 Fanelli, D., **254**
 Fani, R., **224, 234**
 Farley, J.,
 Farquhar, J., **75**
 Farmer, D., **159**
 Fegley, B., **65, 67**
 Feibleman, J.K., **4**
 Fennel, K., **75**
 Fernando, C., **110, 174, 218**
 Ferris, J.P., **141, 144, 145, 147, 151, 155**
 Field, R.J., **103**
 Fisher, R., **108**
 Fishkis, M., **257**
 Fitch, W., **131**
 Flory, J., **157**
 Folsome, C.E., **160**
 Fondi, M., **224**
 Fontana, W., **129, 218, 261**
 Forster, A.C., **245**
 Forterre, P., **131, 134, 135, 192, 209, 210, 212, 270**
 Fox, G.E., **207**
 Fox, R.F., **24**
 Fox, S.W., **21, 23, 63, 150, 151**
 Franck, S., **48**
 Fraser-Liggett, C.M., **187**
 Frazier, J.M., **258, 270**
 Free, A., **79, 234**
 Freeland, S.J., **197, 199**
 Fresnel, A., **137**
 Friedmann, A., **33**
 Fuller, W.D., **141**
 Furuuchi, R., **119**
 Fry, I, **266, 268**

G

Gabora, L., **8, 15, 20**
 Ghadiri, R., **150**
 Gaffey, M.J., **51, 58**
 Galilei, G., **265**
 Galori, E., **175**
 Galoway, J.N., **234**
 Galperin, M.Y., **168, 170**
 Galtier, N., **195**
 Gamow, G., **196, 198**
 Gánti, T., **2, 20, 157, 241, 247**
 García-Pichel, F., **227**
 Gardiner, W.C., **125**
 Gardner, J.N., **264**
 Gargaud, M., **35, 260**
 Garret, R., **203**
 Gaudi, S.,
 Gil, R., **189, 244**
 Gilbert, W., **171**
 Giulio, M. di, **200**
 Glandorff, N., **185, 191, 193**
 Glasby, G.P., **72**
 Glass, J.I., **189, 244**
 Glindemann, D., **235**
 Gödel, K., **18**
 Godon, K., **191**
 Goethe, J.W. von, **1**
 Gogarten, J.P., **185**
 Gogarten-Boekels, M., **185**
 Goldblatt, C., **78**
 Goldschmidt, R.B., **4**
 Goldschmidt, V.M., **139**
 Goldenfeld, N., **19, 191**
 González, G., **41, 42, 48**
 Gonzalo, I., **138**
 Gordon, K.H., **207**
 Gough, D.O., **73**
 Gould, S.J., **2, 5, 261**
 Grady, M.M., **70**
 Granick, S., **222, 226**
 Grassineau, N., **72**
 Gravilets, S., **17**
 Gravner, J., **17**
 Green, M.M., **138**
 Gregorius, H-R., **8**
 Gribaldo, S., **270**
 Griesemer, J., **241**
 Griffith, C.W., **157, 184**
 Gupta, S., **1**
 Gusev, V.A., **198**
 Guth, A.H., **34**

H

Haeckel, E., **22**
 Haldane, J.B.S., **21, 213**
 Hanczyc, M. M., **117, 118, 247**
 Hand, K.P., **40**
 Hansen, T., **6**
 Harada, K., **151**
 Harold, F.M., **270**
 Harris, J.K., **188**
 Hartman, H., **170**
 Haruna, I., **31**
 Harvey, W., **20**

Hazen, R.M., **59, 139**
 Heidegger, M., **260**
 Heinrich, R., **218**
 Heissenberg, W. **18**
 Belmont, J-B. van, **2, 21**
 Hempel, C.G., **20**
 Hennet, R.J., **145**
 Henning, T., **37**
 Henning, W., **131**
 Herchlag, D., **247**
 Herelle, F. d', **213**
 Hess, H.H., **60**
 Hilbert, D., **18**
 Hipócrates, **1**
 Ho, M. W., **9, 129**
 Hoffmeyer, J., **239**
 Hofmann, A.V., **61**
 Hogeweg, P., **157, 177**
 Holland, H.D., **68, 76**
 Holland, J., **7**
 Holm, N.G., **67**
 Holmes, A., **60**
 Hood., L., **247**
 Hooker, J.D., **22**
 Hopfield, J.J., **200**
 Hordijk, W., **107**
 Horneck, G., **40**
 Horowitz, N.H., **221**
 Hoyle, F., **36, 46**
 Huang, S.S., **42**
 Huang, W., **151**
 Hubble, E., **33**
 Huber, C., **164**
 Hud, N.V., **110, 111**
 Hunding, A., **164**
 Hundkapiller, M., **247**
 Hurst, L.D., **199**
 Hury, J., **206**
 Hutter, D., **12**
 Huxley, T.H., **130**

I

Ikehara, K., **201, 202**
 Imbrie, J., **58**
 Ingber, D.E., **111**
 Irvine, W.M., **38**
 Irwin, L.N., **37**
 Ishikawa, K., **250**
 Islas, S., **195**
 Ito, Y., **125**

J

Jain, R., **134**
 Jain, V., **138**
 James, K.D., **155**
 Jeffares, D.C., **186**
 Jenkins, A., **261**
 Joblot, L., **21**
 Johnston, W.K., **155, 172**
 Jonker, L., **109**
 Jorge Villar, S.E., **48**
 Jorissen, A., **138**
 Joyce, G.F., **2, 40, 110, 147, 155, 156, 171**
 Jukes, T.H., **134, 198, 199**

K

Kacser, H., **216**
 Kandler, O., **168, 190**
 Kane, G.L., **42**
 Kant, E., **81**
 Kaplan, R.W., **25**
 Károly, G., **179**
 Kasting, J.F., **42, 47, 55, 64, 65, 67, 68, 74, 75, 76**
 Katchalsky, A., **103, 150**
 Katling, D., **55**
 Kauffman, S.A., **17, 26, 30, 82, 106, 112, 120, 121, 157, 175, 248, 260, 264**
 Kawamura, K., **174**
 Khare, B., **233**
 Khodokovsky, V., **11**
 Khorana, G., **195**
 Kiedrowski, G. von, **109, 151**
 Kimball, A.P., **141, 145**
 Kimura, M., **131, 134**
 King, C.C., **45**
 King, G.A.M., **218, 219**
 Kircher, A., **21**
 Kirchner, J.W., **79**
 Kline, S.J., **8, 81, 83, 104**
 Klipcan, L., **201**
 Klotz, M.G., **232**
 Knight, R.D., **198**
 Knoll, A.H., **75**
 Kobayashi, K., **145**
 Koch, K., **144**
 Koga, Y., **193**
 Koerner, D.W., **51**
 Kool, E.T., **237**
 Koonin, E.V., **131, 169, 182, 188, 191, 192, 208, 210, 213, 244**
 Kovác, L., **7**
 Krasnogor, N., **259**
 Krishnamurthy, R., **143**
 Kun, A., **174**
 Kunin, V., **135**
 Küppers, B-O., **7, 24, 26, 82**
 Kuruma, Y., **251**
 Kutschera, U., **2**
 Kyrpides, N., **188**

L

Lahav, N., **2, 23, 139**
 Lake, J.A., **135**
 Lakes, R., **112**
 Lamarck, J.B., **1, 22, 122**
 Lancet, D., **82, 148**
 Lane, N., **169, 266**
 Langton, C.G., **238, 239**
 Larralde, R., **140**
 Lathe, R., **173**
 Lazcano, A., **2, 21, 30, 72, 137, 140, 149, 221**
 Lee, D.H., **11, 110**
 Leeuwenhoeck, A. van, **21**
 Lehman, N., **173**
 Lehn, J-M., **113**
 Lehto, H.J., **35**
 Leipe, D.D., **192**
 Lenski, R.E., **124, 262**
 Lenton, T.M., **80**
 Lester, L., **135**
 Levin, S., **17**

Levinthal, C., **92**
 Levy, M., **140**
 Lewontin, R.C., **80, 123**
 Libchaber, A., **247, 250**
 Lifson, S., **11, 16, 22, 106, 107, 157**
 Lifson, H., **16, 107, 157**
 Line, M.A., **30, 187**
 Lineweaver, C.H., **45, 195**
 Lissauer, J.J., **42, 57**
 Löb, W., **136**
 Locke, J., **261**
 Logan, D.T., **192, 209**
 Lohrmann, R., **141, 147**
 López-García, P., **212**
 Lotka, A., **108**
 Lovelock, J., **47, 79**
 Lowe, C.U., **144**
 Lucas, P.W., **139**
 Luce, R., **125**
 Lucrezia, D. de, **171, 173**
 Luhmann, N., **248**
 Luisi, P.L., **1, 2, 6, 23, 25, 105, 114, 148, 150, 152, 153, 240, 245, 251, 256, 269, 270**
 Lupi, O., **154**
 Luria, S., **10, 213**
 Lyons, J.R., **56**

M

MacDonáill, D.A., **199**
 McCollom, T.M., **142**
 McKay, C.P., **232**
 McKenzie, D.P., **59**
 Maizels, N., **200, 208**
 Mancinelli, R.L., **232**
 Margulis, L., **134**
 Martin, H., **59, 73**
 Martin, W., **157, 169, 192, 213, 227**
 Martínez Luque-Romero, M., **232**
 Mason, S.F., **138**
 Matthews, C.N., **144**
 Matthews, D.H., **60**
 Maturana, H., **240**
 Maurel, M-C., **100**
 Maurette, M., **62**
 Maxwell, J.C., **137**
 Maynard Smith, J., **15, 109, 176, 205, 215**
 Mayr, E., **191**
 Meléndez-Hevia, E., **28, 218, 222**
 Melkikh, A.V., **243**
 Merrifield, R.B., **153**
 Milankovitch, M., **58**
 Miller, S.L., **22, 63, 136, 140, 141, 145, 146, 148, 149, 221**
 Mills, D.R., **124**
 Minard, R.D., **144**
 Minton, A.P., **105**
 Mitchell, P., **220**
 Mitsuzawa, S., **149**
 Mix, L.J., **40**
 Miyakawa, S., **140, 146**
 Monnard, P-A., **140, 155**
 Montmerle, T., **51**
 Moreno, A., **7**
 Moreno, J., **2**
 Morgan, W.J., **59**
 Moore, P.B., **207**
 Moreno Bergareche, A., **215**

Morowitz, H., **3, 20, 24, 36, 82, 157, 222, 230**
Mulder, G.H., **90**
Mulkidjanian, A.Y., **14, 168, 170, 227**
Muller, A.W.J., **235, 236**
Muller, M., **214**
Müller, U.F., **171**
Mullis, N.B., **125**
Mumma, M.J., **53**
Muñoz Caro, G.M., **63**
Murtas, G., **251**
Mushegian, A.R., **188, 244**

N

Nagayoshi, H., **174**
Naik, A.K., **207**
Narlikar, G.J., **247**
Narlikar, J., **34**
Navarro-González, R., **233**
Nealson, K.H., **48**
Neumann, J. von, **31, 157, 237, 238**
Nicholson, G.L., **119**
Nielsen, P.E., **156**
Nierhaus, K.H., **205**
Niesert, U., **176**
Niklas, K.J., **2**
Nikolajewa, S., **196**
Nirenberg, M., **196**
Nisbet, E., **71**
Nna-Mvondo, D., **233**
Noireaux, V., **247, 250**
Noller, H.F., **171, 207**
Nomura, M., **203**
Nordlung, P., **209**
Norris, V., **164**
Novozhilov, A.S., **202**
Nowak, M.A. **157, 255**
Noyes, R.M., **103**

O

Oakley, T.H., **135**
Oba, T., **150, 152, 201**
Ochoa, S., **196**
Okamoto, T., **141, 146**
Olasagasti, F., **246, 254**
Olbers, H.W., **33**
Ono, N., **253**
Oparin, A.I., **2, 20, 21, 23, 29, 46, 65**
Orgel, L.E., **29, 30, 62, 105, 110, 141, 146, 147, 149, 150, 151, 154, 155, 171, 266**
Oró, J., **37, 40, 63, 141, 145, 150**
Oster, L. **34**
Otsuki, H., **157, 255**
Ouzounis, C.A., **189**
Ovidio, **21**
Owen, R., **130**
Owen, T.C., **62**

P

Packard, N., **6**
Paecht-Horowitz, M., **150**
Palade, G., **203**
Paley, W., **1, 261**
Paracelso, **1**
Pargellis, A.N., **237**

Parke, E.C., **259**
 Pascal, R., **145, 152**
 Pasteur, L., **21, 137**
 Patel, A., **201**
 Pauling, L., **131**
 Pelc, S.R., **198**
 Penny, D., **23, 189**
 Peretó, J.G., **20, 194, 231**
 Perez, G., **261**
 Peterson, E., **150**
 Philippe, H., **131, 134**
 Pichon, X. Le, **59**
 Pinti, D.L., **54**
 Pistch, S., **141, 143 156**
 Pizzarello, S., **53**
 Ponnampertuma, C., **150**
 Poole, A.M., **31, 32, 172, 185, 186, 192, 209**
 Popa, R., **2, 23**
 Popper, K.R., **20, 263**
 Porohille, A., **247, 257**
 Pouchet, F-A., **21**
 Poulton, S.W., **68**
 Powner, M.W., **147**
 Prantzos, N., **42, 44**
 Premraj, B.J., **15**
 Prigogine, I., **4**
 Pross, A., **11, 16, 220**
 Protágoras, **41**
 Prusiner, S.B., **153**

R

Raine, D.J., **162**
 Rainey, P.B., **130**
 Rajamani, S., **155, 175**
 Rana, F.R., **114, 117**
 Ranea, J.A.G., **187, 195**
 Rasmussen, S., **72, 244, 246, 247, 251, 258, 259**
 Raulin-Cerceau, F., **47, 65**
 Raymond, J., **234**
 Reanne, D.C., **171**
 Redfern, R., **60**
 Redi, G., **21**
 Regis, E., **2, 237, 259**
 Reichard, P., **209**
 Reimann, R., **147**
 Reisse, J., **260**
 Renyi, A., **120, 157**
 Rettberg, P., **40**
 Reydis, C., **171**
 Rheinberger, H.J., **204**
 Ribas de Pouplana, L., **198, 201, 206**
 Ricard, J., **100**
 Richards, J.W., **41, 48**
 Ricardo, A., **143**
 Riesenfeld, C.S., **188**
 Rivera, M.C., **135**
 Robertson, M.P., **146**
 Rode, B.M., **151**
 Rollo, C.D., **4**
 Root-Bernstein, R.S., **113, 198**
 Rosen, R., **241**
 Ross, D.S., **231**
 Rubey, W.W., **64, 65**
 Ruiz-Mirazo, K., **1, 7, 215, 270**
 Rushdi, A.I., **141, 142, 148**

Russell, B., **264**
Russell, M.J., **157, 169**

S

Safro, M., **201**
Sagan, C., **27, 62, 63**
Saitou, N., **194**
Saladino, R., **30, 136, 146, 147, 155**
Salpeter, E.E., **36**
Sampedro, J., **2**
Sánchez, R., **146**
Sanderson, K., **44**
Santos, M., **190**
Saunders, P.T., **9, 130**
Schaefer, L., **65, 67**
Scheuring, I., **175, 179**
Schimmel, P., **198, 206**
Schnaiter, M., **37**
Schopf, J.W., **59, 72, 76, 228**
Schrach, D.P., **58**
Schrödinger, E., **2, 84**
Schultes, E., **87, 130**
Schulze-Makuch, D., **37, 198, 235**
Schuster, P., **5, 11, 25, 107, 109, 112, 123, 129, 199**
Schwann, T., **215**
Schwartz, A.W., **29, 235**
Schwartz, R., **134, 185**
Schwartzman, D.W., **195**
Scola La, B., **210**
Segré, D., **82, 148, 157, 160**
Seleznev, V.D., **243**
Seligman, H., **199**
Service, R.S., **245**
Severin, K., **9**
Shanon, C.E., **82**
Shapiro, R., **22, 24**
Sharov, A.A., **71**
Sharp, P.A., **247**
Sigmund, K., **109**
Silvius, F., **1**
Simoneit, B.T., **141, 142, 148**
Simonson, A.B., **135**
Simpson, G.G., **123**
Singer, S.J., **119**
Sleep, N.H., **71**
Smil, V., **42**
Smith, E., **237**
Smith, H.O., **246**
Smith, T.F., **205**
Snel, B., **188**
Sobolevsky, Y., **189**
Solé, R.V., **121, 246**
Sonneborn, T.M., **199**
Sowerby, S.J., **141**
Spallanzani, L., **21**
Spiegelman, S., **31, 124**
Spinoza, B., **263**
Springsteen, G., **147**
Srb, J.M., **135**
Srivatsan, S.G., **12, 156**
Stadler, B.M., **12**
Stadler, P.F., **5**
Stahl, G.E., **1**
Stano, P., **119, 269**

Steel, M., **107**
 Steele, E.J., **191**
 Stein, L.Y., **232**,
 Steinberg, V., **206**
 Steitz, T.A., **207**
 Stengers, I., **4**
 Stent, G., **10**
 Stevenson, D.S., **206**
 Stewart, C-B., **132**
 Stonier, T., **84**
 Strecker, A., **141, 145**
 Strick, J.E., **21, 40**
 Suess, H., **34**
 Summers, D.P., **233, 256**
 Sumper, M., **125**
 Symons, R.H., **247**
 Szabó, P., **157, 179**
 Szaflarski, W., **204**
 Szathmáry, E., **2, 15, 157, 178, 179, 199, 205, 215, 218, 241**
 Szostak, J.W., **29, 118, 247**

T

Taillades, J., **145, 152**
 Takeuchi, N., **172**
 Tanford, C., **93**
 Taylor, P., **109**
 Taylor, S.R., **55**
 Taylor, W.R., **173, 207**
 Tegmark, M., **260**
 Temin, H.M., **31**
 Tessera, M., **163, 262**
 Tettelin, H., **187**
 Thaddeus, P., **38**
 Theißen, G., **131**
 Thomas, J.A., **114, 117**
 Tian, F., **66**
 Tielens, A.G., **38**
 Tipler, F.J., **41, 262**
 Todd, L., **235**
 Tomiki, T., **194**
 Tranter, G.E., **138**
 Trevors, J.T., **5**
 Trifonov, E.N., **189**
 Trimble, V., **35**
 Trinks, H., **140**
 Turing, A., **18, 238, 259**
 Tyler, S.A., **72**

U

Ulam, S.L., **238**
 Urey, H., **34, 65**

V

Varela, F., **240**
 Varga, P., **173**
 Vasavada, A.R., **56**
 Vening Meinesz, F.A., **60**
 Vesalio, A., **270**
 Vetsigian, K., **201**
 Vine, F.J., **60**
 Virchow, R., **20**
 Vlaeminck, S.E., **232**
 Vlassov, A.V., **172, 247**

Volk, T., **80**
Volkenstein, M.V., **120**
Volterra, V., **108**

W

Wächtershäuser, G., **29, 100, 145, 157, 164, 167, 193, 230, 260**
Wald, G., **139**
Walde, P., **114, 117, 119**
Wallace, A.R., **1, 122, 185**
Wang, M., **92**
Weaver, W., **83**
Weber, A.L., **140, 142, 145, 157, 225**
Weber, B.H., **2, 27,**
Weberndorfer, G., **196**
Wegener, A.L., **60**
Weiner, A.M., **200, 208**
Weismann, A., **32, 191**
Westall, F., **72, 227**
Whashington, J., **30, 137**
White, D.H., **150**
Whitesides; G.M., **113**
Whitfield, J., **185**
Whittet, D.C.B., **38, 62, 64, 143**
Wiener, N., **7**
Wilhelm, T., **196**
Whöler, F., **1, 141**
Wicken, J.S., **20, 260**
Wikramasinghe, N.C., **46**
Wills, C., **23**
Wilson, D.S., **247**
Wilson, J.T., **60**
Woese, C.R., **19, 20, 31, 131, 133, 148, 185, 190, 190, 200, 205**
Wolf, Y.I., **208**
Wolfram, S., **239**
Wong, J.T-F. , **198, 199**
Wright, S., **17, 122**

X

Xiong, J., **226**
Xu, Y., **187**

Y

Yakhnin, A.V., **207**
Yamada, H., **141, 146**
Yamagata, Y., **138, 147**
Yarus, M., **199**
Ycas, M., **221**
Yockey, H.P., **18, 20, 22, 23, 24, 25, 81, 82, 83, 197**
Yukawa, T., **149**
Yusupov, M.M., **203**

Z

Zagorski, Z.P., **46**
Zahnle, K.J., **143**
Zhaxybayeva, O., **185**
Zhuravlev, Y.N., **7**
Ziock, H., **140, 155**
Zubay, G., **63, 142, 146, 147**
Zuilen, M. van, **61**
Zukerkandl, E., **131**