

-Origen de la Vida y Evolución Metabólica-

Perspectivas poco exploradas del origen de la vida

Juli Peretó Magraner^{1,2}

¹Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva, Universitat de València, Poligon de la Coma s/n, 46980 Paterna – Valencia.

²Departament de Bioquímica i Biologia Molecular, Facultat de Ciències Biològiques, C/Dr.Moliner, 50, Burjassot 46100, Valencia.

Introducción

Hace unos 4.000 millones de años, en la Tierra había una diversidad de materiales orgánicos producto de la química volcánica, atmosférica y cósmica. La emergencia de la complejidad química tuvo su momento crítico cuando se inventaron los polímeros replicativos y, por tanto, la selección natural. La clave del origen de la vida fue, sin embargo, la articulación mutua de sistemas como los polímeros replicativos, las vesículas membranosas y las redes metabólicas, en las condiciones de la Tierra primitiva. Aunque desconocemos la mayoría de los detalles, los procesos implicados en los inicios químicos de la vida son científicamente comprensibles y experimentalmente reproducibles.

Hubo unas primeras fases de evolución química, muy determinadas por el tipo de moléculas y sus interacciones en el ambiente del planeta primitivo. Por ejemplo, el repertorio prebiótico debió incluir moléculas simples como los aminoácidos, pues así lo indican tanto los experimentos de simulación (como la legendaria síntesis inducida por descargas eléctricas en mezclas de gases, realizada por Stanley L. Miller) y los análisis de los meteoritos. Una cuestión clave es cómo ese determinismo químico fue sustituido por una fase posterior en la que la selección de polímeros catalíticos y replicables (cuya naturaleza desconocemos por completo) permitió la optimización de la función por selección natural. Para Christian de Duve la inflexión fue la invención del RNA, un polímero que puede hacer tanto de molécula de la herencia como de ejecutor de las instrucciones (las ribozimas o RNA catalíticos). Pero el RNA debió ser precedido de polímeros más simples y ésta es un área de exploración extraordinariamente difícil.

Si las reacciones de la fase de evolución química primitiva (protometabólica) prefiguraron el metabolismo más antiguo, auxiliado ya por catalizadores con base genética y sometidos a selección natural, entonces los metabolismos procarióticos actuales encerrarían todavía las claves de sus orígenes. En ese caso, la bioquímica comparada sería fundamental para



reconstruir el origen del metabolismo. En este sentido, el desarrollo de las herramientas computacionales que permitan el análisis comparado de un número creciente de genomas procarióticos es crítico para avanzar en esa dirección.

Una visión completa del origen de la vida exige explicitar cómo el flujo de energía se canalizaría a través de los sistemas químicos para alcanzar niveles de complejidad crecientes. Este es un asunto que, digámoslo claro, ha preocupado relativamente poco a la comunidad científica implicada en el origen de la vida. Pero diversos argumentos teóricos y químicos apoyan la emergencia temprana de un protometabolismo como requisito para el origen de los polímeros genéticos.

Origen del metabolismo

La propuesta clásica de Aleksandr I. Oparin y John B. S. Haldane, en los años 20 del siglo pasado, a favor de un metabolismo primordial heterotrófico (es decir, consumidor de materia orgánica) y anaeróbico, se basó en la observación de lo que parecían ser los metabolismos bacterianos más simples, a saber, las fermentaciones. En esencia, esta propuesta sigue vigente en la mayoría de los autores contemporáneos, aunque ampliada y revisada por los avances en cosmo- y geoquímica, así como en genómica microbiana y ambiental. Todavía quedan por descubrir muchos modos metabólicos en el mundo procariótico y, comparativamente, de las arqueas aún sabemos muy poco metabolismo.

No podemos obviar, sin embargo, que algunos autores han apostado por la emergencia temprana de un metabolismo autotrófico (es decir, basado en la fijación quimiotrófica del carbono) ligado a la química exótica de las proximidades de las fuentes termales submarinas. Un buen ejemplo de esto es la sugerente química del modelo para el origen del metabolismo propuesto por Günther Wächtershäuser, donde los electrones y la energía para la reducción del dióxido de carbono proceden de la síntesis anaeróbica de pirita. El estudio filogenético de las rutas de fijación de carbono actuales puede ayudar a definir las habilidades metabólicas del antepasado común universal, pero sólo si no se han borrado las huellas del metabolismo primordial podrían arrojar luz sobre el metabolismo primitivo. Esta es una limitación muy profunda en el estudio del origen del metabolismo.

Conseguir una independencia química creciente respecto a las fuentes abióticas de moléculas esenciales significaría que las células primitivas se dotaran de rutas metabólicas y es razonable suponer que éstas se basarían inicialmente en un número limitado de enzimas rudimentarias (o sea, poco específicas). En los microorganismos actuales se conocen varios mecanismos



que permiten la rápida expansión de las habilidades metabólicas. Este *modo* evolutivo explicaría un *tempo* rápido para la innovación metabólica, como observamos en la dispersión de resistencias a antibióticos o en la aparición de nuevas actividades metabólicas en periodos cortos de tiempo (días o meses) en la evolución experimental de poblaciones bacterianas. Buen ejemplo de ello son los fascinantes experimentos llevados a cabo por el grupo de Richard Lenski.

Aparte del modo de construcción de las rutas, otra cuestión de interés sería el orden de aparición de los diferentes módulos metabólicos durante la evolución. Sin duda aquí hay que considerar la coevolución entre el metabolismo y el ambiente (por ejemplo, cómo surgió y se acumuló el dióxígeno en la atmósfera y cómo esta molécula reactiva impulsó innovaciones metabólicas, como la biosíntesis de esteroides). En todo caso, para abordar esta cuestión se puede convenir con Harold Morowitz que las rutas metabólicas actuales conservan trazas de su historia. Según este autor, un núcleo metabólico antiguo organizado alrededor de un ciclo reductivo de los ácidos tricarbónicos (o lo que es lo mismo, un ciclo de Krebs operando al revés) se fue recubriendo de capas de complejidad creciente, incluyendo el metabolismo de aminoácidos, de nucleótidos y de coenzimas.

Origen de la célula

También nos hemos de preguntar por el origen primordial de los compartimentos, que no serían meros contenedores de polímeros genéticos, sino que tendrían una participación activa en los procesos metabólicos y bioenergéticos primitivos. ¿De qué naturaleza química serían estos compartimentos? Alguna hipótesis apunta hacia los poros minerales, pero hay muy buenas razones para pensar que serían vesículas de moléculas anfipáticas abióticas, como las que encontramos en los meteoritos. Unos de los candidatos más aventajados de este tipo de moléculas son los ácidos grasos de cadenas moderadamente cortas. El comportamiento fisicoquímico de las vesículas de ácidos grasos es muy sugerente respecto a su relevancia prebiótica: poseen capacidad de captar preferentemente D-ribosa (comparado con otros azúcares), los minerales (como las arcillas) favorecen su formación, compiten entre ellas y permiten la síntesis de polímeros encapsulados dentro de ellas a partir de monómeros suministrados desde el exterior. De todo ello son buena prueba una brillante serie de experimentos realizados en el laboratorio de Jack W. Szostak en Harvard, flamante premio Nobel de fisiología o medicina.

Si se consigue que un RNA autorreplicativo quede encapsulado en vesículas autorreproductivas, estaremos más cerca de una síntesis de vida artificial en el laboratorio. Demostrar que la vida puede emerger a partir de la organización de la materia orgánica sería un logro científico fabuloso,



independientemente de cómo hubiese ocurrido esto realmente hace unos 4.000 millones de años en la Tierra.

Conclusión

Estudiar el origen de la vida equivale a estudiar el origen de la evolución biológica y, por tanto, es una investigación que forma parte integral de la biología evolutiva. No sabemos, y nunca sabremos, cómo se originó exactamente la vida en la Tierra pero estamos seguros de que su estudio no equivale a elucubrar o especular sin fundamento: muy al contrario, el problema del origen de la vida se define en términos científicos precisos y se ensaya la comprobación experimental de sus postulados.

Aunque todavía carecemos de una narrativa coherente para el origen y evolución de las rutas metabólicas, cada vez aprendemos más de la genómica comparada y de los análisis filogenéticos de enzimas individuales. El éxito de nuestras interpretaciones debe mucho a la visión de la evolución operando no como un ingeniero sino como un aficionado al bricolaje. En palabras de François Jacob (que, por cierto, tomó la idea del mismo Darwin): *In contrast to the engineer, evolution does not produce innovations from scratch. It works on what already exists, [...] like a tinkerer who, during millions of years, has slowly modified his products, [...] using all opportunities to transform and create.*

Bibliografía

- Blount, Z.D., Borland, C.Z., Lenski, R.E. (2008) Historical contingency and the evolution of a key innovation in an experimental population of *Escherichia coli*. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 105: 7899-7906.
- Chen, I. (2006) The emergence of cells during the origin of life. *Science* 314: 1558-1559.
- Cleaves, H.J., Chalmers, J.H., Lazcano, A. Miller, S.L., Bada, J.L. (2008) A reassessment of prebiotic organic synthesis in neutral planetary atmospheres. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere* 38: 105-115.
- De Duve, C. (2005) The onset of selection. *Nature* 433: 581-582.
- Eschenmoser, A. (2007) The search for the chemistry of life's origin. *Tetrahedron* 63: 12821-12844.
- Fry, I. (2006) The origins of research into the origins of life. *Endeavour* 30: 24-28.
- Hanczyc, M.M., Fujikawa, S.M., Szostak, J.W. (2003) Experimental models of primitive cellular compartments: encapsulation, growth, and division. *Science* 302: 618-622.
- Jacob, F. (1977) Evolution and tinkering. *Science* 196: 1161-1166.

- Mansy, S.S., Schrum, J.P., Krishnamurthy, M., Tobé, S., Treco, D.A., Szostak, J.W. (2008) Template-directed synthesis of a genetic polymer in a model protocell. *Nature* 454: 122-125.
- Miller, S.L. (1953) Production of amino acids under possible primitive earth conditions. *Science* 117: 528.
- Morowitz, H.J. (1992) *Beginnings of cellular life. Metabolism recapitulates biogenesis*. Yale University Press, New Haven.
- Peretó, J. (2004) Controversies on the origins of life. *International Microbiology*, 8: 23-31.
- Peretó, J., Català, J., Moya, A. (2008) La synthèse d'êtres vivants. *Pour la Science*, Dossier núm. 60, *Où est née la vie?*: 48-52.
- Peretó, J, López-García, P., Moreira, D. (2004) Ancestral lipid biosynthesis and early membrane evolution. *Trends in Biochemical Sciences* 29: 469-477.
- Sacerdote, M.G., Szostak, J.W. (2005) Semipermeable lipid bilayers exhibit diastereoselectivity favoring ribose. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 102: 6004-6008.
- Szostak, J.W., Bartel, D.P., Luisi, P.L. (2001) Synthesizing life. *Nature* 409: 387-390.
- Wächtershäuser, G. (1988) Before enzymes and templates: theory of surface metabolism. *Microbiological Reviews*. 52: 452-484.



Juli Peretó Magraner es Doctor en Ciencias Químicas en la especialidad de Bioquímica por la Universidad de Valencia. Amplió estudios en la Universidad de Essen y en la Universidad de Pensilvania. Es profesor titular del área de Bioquímica y Biología Molecular de la Universidad de Valencia. También ha sido vicerrector de Investigación, vicerrector de Relaciones Institucionales y Comunicación, vicerrector de Cultura y presidente ejecutivo de la Fundación

General. Ha impulsado la creación de diversos institutos de investigación de prestigio internacional y ha sido secretario de la *International Society for the Study of the Origin of Life (ISSOL-The International Astrobiology Society)*. Ha colaborado con el Consejo Superior de Investigaciones Científicas en la formación de centros mixtos de investigación. Ha impulsado nuevas publicaciones como las revistas *Mètode* i *L'Espill*. Es coautor de *Fonaments de bioquímica*, el primer libro de texto sobre este tema en catalán. En los últimos años ha impartido docencia y realizado investigaciones en el campo del origen de la vida, la evolución del metabolismo y la historia de las ideas sobre el origen natural de la vida y su síntesis artificial. Sobre estas temáticas ha publicado tanto artículos científicos como textos de divulgación. Es editor de la edición conmemorativa ilustrada de *El origen de les especies*, publicada en 2009 por la Universitat de València y el Institut d'Estudis Catalans.