

**ORIGEN DE LA VIDA Y EVOLUCION DE
LAS PRIMERAS FORMAS VIVIENTES**

POR EL

Ilmo. Sr. D. LUIS J. BOYA BALET

Excmo. Sr. Presidente
Excmos. e Ilmos. Sres. Académicos
Señoras y Señores

0.- JUSTIFICACION Y DEDICATORIA

Necesita quizás una justificación el que un aprendiz de físico (teórico) se asome inquisitivamente a los dominios de la biología. No hay aquí una excusa real; si acaso los precedentes, los notables ejemplos de Max DELBRÜCK y Francis CRICK, que representan físicos cuya fascinación por la biología les llevó a cambiar su campo de investigación. Entre mis motivaciones existe además el caracter universal del problema: *Todo científico que tenga una visión racional del mundo en su conjunto debe considerar el origen y evolución de la vida sobre la tierra como un problema cardinal.*

A esto quiero añadir el caracter interdisciplinar del problema, que lo hace especialmente atractivo para mí, pues difícilmente se encuentra otra cuestión tan nuclear de la ciencia moderna para la que sean necesarias las aportaciones de disciplinas que van desde la astrofísica a la estadística matemática, desde la ciencia planetaria a la química orgánica, desde la geología a la paleontología, microbiología y biología molecular.

Por lo demás se trata de un tema ya maduro, después de medio siglo de atención por parte de los científicos, un problema perfectamente enmarcado en el contexto geológico y cronológico preciso, y sobre el que recientemente, en el curso de quizás solo los últimos diez años, se han producido avances importantes. De todos los problemas biológicos (el "tercer infinito" de que habla Theilhard de Chardin, es decir, el problema de lo muy complejo), es quizá el que debe abordarse hoy en día, cuando ya entendemos en su esencia la reproducción biológica y empezamos a comprender la morfogénesis y la regulación de la expresión genética. Por otra parte, el problema del sistema nervioso y la inteligibilidad del



cerebro parecen cuestiones demasiado lejanas para un asalto realista con el nivel científico actual.

La admisión en el seno de la Academia de Ciencias de Zaragoza es un inmerecido y singular honor, y por ello agradezco a D. Horacio Marco Moll, antiguo Profesor mío, el que haya aceptado apadrinar mi ingreso en la Academia, así como a D. Justiniano Casas Pelaez, mi maestro en tantas ocasiones, que me propuso para académico electo hace ya varios años. También quiero recordar aquí a las dos personas que hubiese deseado que me acompañasen hoy, pero que ya no están entre nosotros: mi padre, D. Luis BOYA SAURA y mi mujer, Carmen. Modestamente, quisiera dedicar el trabajo a la memoria de mi admirado profesor de Biología, D. Cruz RODRIGUEZ MUÑOZ.

Asimismo, me siento muy orgulloso de ocupar en la Academia de Ciencias de Zaragoza el lugar que correspondió al Profesor D. Francisco Grande Covián.

La figura del Profesor Grande es de categoría internacional, y aquí quiero recordar solamente algunos datos de su carrera científica y de su vinculación a Zaragoza. Nacido en Colunga (Oviedo) el 28 de Junio de 1.909, se licenció y doctoró en Medicina en la Universidad de Madrid, trabajando varios años en el prestigioso Laboratorio de Fisiología del Profesor Juan Negrín. Su vinculación a Zaragoza comienza en 1.950, cuando gana la Cátedra de Fisiología y Bioquímica de la Facultad de Medicina. De 1954 a 1.973 desempeña cátedras en las Universidades de Minnesota y California (Irvine), donde se forja su prestigio de investigador en la ciencia de la nutrición. Se reincorpora a Zaragoza en 1.974, primero como Director de los Laboratorios Ulta, de la Fundación Cuenca Vilorio, y después, en 1.978, es nombrado Profesor Extraordinario de Bioquímica en nuestra facultad de Ciencias, hasta su jubilación en 1.986, cuando pasa a Profesor Emérito. En 1.982 fué nombrado Académico de nuestra Institución. El Departamento y la actual sección en ciernes de Bioquímica de nuestra Universidad deben mucho a su entusiasmo y a sus desvelos.

El Profesor Grande Covián fue un reconocido experto mundial en Nutrición, destacando sus aportaciones al metabolismo de los lípidos y glúcidos. Es autor de 300 artículos científicos y de varios libros de

especialidad y de divulgación, siendo nombrado Doctor Honoris Causa por varias universidades; la última, se lo otorgó la Autónoma de Madrid, poco antes de su fallecimiento, ocurrido el día que cumplía 86 años.

Quiero terminar este recordatorio con dos motivaciones personales. El Profesor Grande Covian tradujo el libro de Baldwin, "Aspectos Dinámicos de la Bioquímica", que leí con fruición en mis tiempos mozos, y que aun conservo, con la dedicatoria del Profesor Grande Covian. Yo le había pedido, luego, que apadrinase mi entrada en la Academia, que él aceptó. Su muerte lo impidió. En la Academia de Ciencias y en la Universidad de Zaragoza, su recuerdo permanecerá siempre imborrable.

1.- EL PROBLEMA DEL ORIGEN DE LA VIDA

Sin duda el origen de la vida es un problema capital del conocimiento humano, no sólo porque nos atañe directamente, recordando nuestro entronque originario con el mundo inanimado, sino también porque la vida misma es uno de los grandes problemas de la ciencia, y su estudio, en particular la vida como epifenómeno de nuestro planeta, nos lleva directamente al conocimiento de su origen y desarrollo en la Tierra.

Somos afortunados porque este problema puede abordarse hoy en día con la metodología científica, como un problema más a investigar, aunque sea uno de los más importantes de entre los que se encuentra el hombre al interrogar a la naturaleza. Han sido necesarios avances importantes en física, química, geología y biología, para poder establecer al menos un cuadro plausible para especular y teorizar sobre el fenómeno. Naturalmente, hasta el planteamiento de la teoría de la evolución, en el siglo pasado, el establecimiento de una cronología precisa en la historia natural de la Tierra, el desarrollo de teorías realistas sobre el origen y formación del sistema solar, e incluso hasta la aceptación del paradigma geológico actual, la tectónica de placas, no se hubiera podido estudiar la cuestión del origen de las formas vivas con un perspectiva científica, y el problema hubiera continuado como objeto exclusivo de la especulación filosófico-religiosa en que, durante siglos, ha estado envuelto.

Adelantemos que no tenemos aun hoy día una visión completa del tema, pero sí un marco bien establecido, dentro del cual el fenómeno pudo tener lugar, hace miles de millones de años. Es curioso que podamos establecer una historia del Universo con bastante fiabilidad, desde mucho antes del comienzo de la vida; ello es porque el Universo primitivo, antes de aparecer los átomos neutros, ofrecía unas condiciones de homogeneidad que permiten un tratamiento termodinámico y estadístico. La vida en cambio es un desafío constante a la termodinámica del equilibrio, que se refleja entre otras cosas en el carácter perecedero de los seres vivos, y que hace muy difícil encontrar el mecanismo exacto por el que se desarrolló una morfogénesis, la aparición de estructuras, dentro del mundo inanimado amorfo.

Aunque abordaremos el problema desde el punto de vista de la física y de la química, en una aproximación reduccionista extrema, debe tenerse presente que la evidencia en biología tiene un carácter mucho más débil que en química o física, para no hablar de la evidencia apodéctica de las matemáticas. En biología, cuestiones de evolución e historia son mucho más indefinidas que, digamos, la constitución celular de los seres vivos o los mecanismos del metabolismo. Pretender establecer una doctrina incontrovertible del origen de la vida es aun, por tanto, una empresa irrealizable. A lo más que podemos aspirar es a ofrecer un marco plausible de los acontecimientos que tuvieron que ocurrir, si queremos entender la presencia de los seres vivos de hoy en día, sabiendo que la Tierra tiene una edad finita, que tuvo un comienzo en el tiempo, y que durante millones de años ofrecía condiciones del todo incompatibles con la existencia de materia viva organizada.

2.- INTRODUCCION HISTORICA

No es hasta la aparición de la obra de Ch. Darwin sobre el origen de las especies en 1859 cuando los dos problemas cumbre de la biología se han podido plantear con una perspectiva científica; me refiero al origen animal del hombre, problema al que Darwin dedicó un libro entero (*The ascent of Man*, 1870), y el origen de la vida, tema rozado también por él mismo en su correspondencia, y donde está la famosa frase "*a warm*

little pond...", para referirse al ecosistema en que podría haber surgido la vida.

Los dos grandes apóstoles del Darwinismo primitivo, T. Huxley en Inglaterra y E. Häckel en Alemania pasan un poco por alto el tema, al ser sus energías absorbidas en la defensa a ultranza del evolucionismo y en el establecimiento de los primeros árboles filogenéticos, a fin del siglo XIX.

Es el ruso A. Oparin quien en 1924 consideró por primera vez el problema en toda su extensión, relacionándolo con la química y la geología de la época. La atmósfera primitiva reductora, los coacervados como conglomerados coloidales proteínicos, la evolución molecular prebiótica, etc., son todas ideas suyas. Poco después es el gran genetista inglés J. Haldane (1929) quien sostiene ideas semejantes, insistiendo en el aspecto reductor de la atmósfera primitiva, sin oxígeno, lo que posibilitaría reacciones químicas imposibles hoy en nuestro mundo aerobio. La obra de estos dos pioneros tuvo un gran importancia en su momento, pero como mera posibilidad teórica, ya que ni la biología ni la química ni la geología de la época, podían aducir muchos argumentos complementarios.

Es interesante que ambos científicos consideran el problema del origen de la vida a la luz de los experimentos de Pasteur, a fines del s. XIX, que refutan las ingenuas ideas medievales de generación espontánea de la vida, pues es evidente que en las condiciones actuales de la Tierra, la generación de la vida es imposible, tanto por las condiciones oxidantes de la atmósfera, como por la competencia de los seres vivos ya existentes. Las condiciones de la Tierra primitiva eran totalmente diferentes y ninguna de las dificultades anteriores se presenta.

Los años 1930-40 testimonian grandes avances en genética, y conducen a la llamada "nueva síntesis" en la teoría de la evolución (J. Huxley, 1942). La ciencia de la biología molecular nace con el reconocimiento del DNA como el material genético fundamental, primeramente en las bacterias (Avery, 1944), pero también en los virus (Hershey y Case, 1952). Poco después se descubre la *doble hélice* (J. Watson y F. Crick, 1953) que proporcionaría el mecanismo molecular

adecuado para comprender la duplicación biológica como un problema químico de puentes de hidrógeno, para satisfacción de reduccionistas recalcitrantes.

El químico H. Urey, experto en ciencia planetaria, suscita la cuestión del origen molecular de la vida sobre la Tierra en los años 50, y su discípulo, S. Miller lleva a cabo en 1953 el célebre experimento de descargas eléctricas en un recipiente conteniendo los entonces supuestos ingredientes de la atmósfera primitiva, a saber hidrógeno, metano, amoníaco y agua. La aparición en el recipiente, al cabo de varios días, de aminoácidos como glicina, alanina, etc., se tomó como la prueba decisiva esperada de que moléculas de indudable significación biológica podrían producirse por vía abiótica, en condiciones parecidas a las que podrían presentarse en la Tierra primitiva. Algún autor, excesivamente optimista, llega a afirmar que el problema del origen de la vida puede considerarse resuelto con ese experimento.

El desarrollo de la biología molecular en esta segunda mitad del presente siglo ha ido poco a poco estableciendo el problema en sus justos términos, al identificarse los compuestos y los procesos biológicos realmente importantes: los dos tipos de ácidos nucleicos (RNA y DNA), las diversas formas del RNA: mensajero, *transfer* y ribosómico, el código genético, el mecanismo de síntesis de proteínas, el control de la expresión génica, el operón, etc. Así, el énfasis se traslada primero de las proteínas al DNA y luego al RNA; en este tiempo deben enmarcarse los importantes descubrimientos del español J. Oro (1961), demostrando la posibilidad de la síntesis abiótica de la adenina, la base nitrogenada más importante de la vida, llevada a cabo por polimerización catalítica del ácido cianhídrico. Hay una larga saga sobre síntesis abióticas que prosigue desde entonces, capitaneada también por otros investigadores como S. Fox, L. Orgel, etc., y continuadas hasta hace poco por C. Ponnampertuma (fallecido recientemente) y su escuela. Por otra parte, en los finales de los sesenta se consigue la reproducción enzimática "*in vitro*" del DNA (A. Kornberg, 1.967), con lo que se refuerzan los modelos que simulan la duplicación de las primeras biomoléculas. Los experimentos de S. Spiegelman (1.967), con el RNA del virus Q-beta, muestran la posibilidad de estudiar la evolución a nivel molecular en el tubo de ensayo para RNA pequeños, de origen vírico. Han sido continuados

brillantemente por M. Eigen y su escuela ya en los 80 y son proseguidos en mucha mayor escala en la actualidad por G. Joyce, J. Rebek, J. Szostak y otros.

Por otra parte, diversas "anomalías" en el *dogma central* de la biología, que establece que la información fluye desde el DNA del genoma al RNA de las moléculas mensajeros y desde éstas a la formación de proteínas, que se han ido descubriendo en esta época, se han visto después como claves importantísimas para la búsqueda de la vida primitiva. Por ejemplo, las modificaciones del código genético, que no es absolutamente universal (presenta alteraciones en las mitocondrias y en algunos protozoos), la existencia de la transcriptasa inversa (que posibilita la conversión RNA--->DNA; Baltimore y Temin, 1.970), o el fenómeno de los intrones (segmentos no codificantes del genoma), cuya significación veremos luego.

Al mismo tiempo, aumentan nuestros conocimientos en otras disciplinas concomitantes. Así por ejemplo, la *tectónica de placas*, paradigma geológico desarrollado a mitad de los sesenta, cambia completamente las ideas anteriores sobre la distribución geográfica y tiene gran incidencia para explicar importantes hechos de la evolución (como la similitud de las faunas sudamericana y australiana). La paleontología cruza por fin el límite del Cámbrico con el descubrimiento en 1947 de la fauna de Ediacara en el Sur de Australia con sus más de 600 millones de años de antigüedad, aunque ciertamente la enorme extensión del periodo llamado Precámbrico, unos tres mil millones de años, sigue hoy día ofreciendo una escasa información biológica directa. Ediacara y otros fósiles proterozoicos se complementan, sin embargo, con la evidencia de bacterias, (en particular cianobacterias) antiquísimas, tanto en microfósiles como en los llamados estromatolitos, lo que hace retroceder la presencia de vida con datos fehacientes, aunque escasos, hasta unos 3.500 millones de años (microbios filamentosos en Australia nor-occidental: formación Apex, de 3.465 millones de años; J.W. Schopf, 1993).

La ciencia planetaria nos enseña hoy día con bastante detalle como se formó la Tierra a partir de la nebulosa solar primitiva, y así sabemos que la vida era imposible hasta hace 3.900 o 3.800 Ma., lo que deja una

"ventana" no muy generosa para la generación de la vida, que va desde entonces hasta las cianobacterias, que se presentan ya, como hemos dicho, unos trescientos millones de años después. Señalemos también que la geología no contempla actualmente una atmósfera primitiva tan reductora como en los modelos de Haldane o Miller, aunque su composición exacta y su índice Redox son aun objeto de discusión. Por otra parte, estudios recientes demuestran que pudo haber una gran aportación de materia orgánica extraterrestre, pues se ha comprobado la existencia de estos compuestos en meteoritos, cometas, etc., y sabemos del gran bombardeo a que estuvo sometido el sistema solar desde el colapso de la nebulosa protoplanetaria hasta casi el origen atestiguado de la vida.

Resulta curioso constatar que los primeros estudios sobre el origen de la vida, los de Oparin y Haldane, querían tener un valor apologético: se trataba de reforzar hipótesis materialistas extremas. El origen de la vida venía a ser uno de los últimos reductos que parecían inexpugnables para la ciencia positiva, como al principio del s. XIX se creía de los compuestos orgánicos (hasta la síntesis artificial de la urea por Wöhler, 1826), o a principios del XX el concepto de entelequia o el "*elan vital*" de Bergson. De hecho el artículo de Haldane se publicó en la revista "*The Rationalist Annual*". Hoy en día, sin embargo, el problema del origen de la vida se inscribe como uno más de la biología, y forma serie con otras cuestiones "globalizantes" que caracterizan este fin de milenio, y que podemos ver también presentarse en otras disciplinas: así el problema del origen del Universo, en especial la formación de las galaxias; o el problema de los componentes elementales de la materia, en especial las grandes unificaciones de fuerzas, etc.

En el **Cuadro 1** que sigue, se agrupan cronológicamente los hitos más importantes de significación para el problema del origen de la vida.

CUADRO 1: Resumen Histórico

I. Ch. Darwin, hacia 1870

"...a warm little pond" (carta a un amigo), como posible escenario primitivo.

- II. **E. Hackel, T. Huxley, hacia finales s. XIX**
Propagaci3n de las ideas evolucionistas
Primeros árboles filogen3ticos
- III. **A. Oparin, 1.924**
Primer libro sobre el Origen de la Vida
Coacervados, membranas, química prebi3tica
- IV. **J. Haldane, 1929**
El origen de la vida en "*The Rationalist Annual*"
Atm3sfera reductora primitiva
- V. **S. Miller, 1.953, a sugerencia de H. Urey**
Síntesis de aminoácidos en descargas el3ctricas
Simulaci3n de la atm3sfera primitiva
- VI. **J. Or3, 1.961**
Síntesis abi3tica de la adenina y otras purinas
Condensaci3n catalitica de CNH
- VII. **S. Spiegelman, 1.967**
Evoluci3n del RNA del fago en el tubo de ensayo
Mutabilidad y optimizaci3n
- VIII. **D. Baltimore, T. Temin, 1.970**
La transcriptasa inversa: cataliza RNA \rightarrow DNA
Inserci3n de segmentos en el DNA
- IX. **P. Sharp, C. Chambon, 1.977**
Los intrones, segmentos no codificantes del genoma
(Idea del "*selfish gene*").
- X. **Lynn Margulis, 1.979**
Endosimbiosis como origen de la c3lula eucariota
Mitocondrias y cloroplastos como ejemplo
Espiroquetas y cilios; peroxisoma ?

- XI. C. Woese, 1.979**
Superreino de las arqueobacterias; tres dominios
Relación de arqueobacterias con eucariotas
- XII. T. Cech y S. Altman, 1.982**
Ribozimas: catalizadores constituidos por RNA
Self-splicing de intrones (autocatálisis)
- XIII. W. Gilbert, 1.986**
El Mundo RNA: fenotipo y genotipo a la vez
Etapas RNA ---> Proteínas ---> DNA
- XIV. R. Benne, 1.986**
"Editado" del RNA.
RNA guía: Simpson, 1.989
- XV. C. Sagan, 1.990/92**
Aporte orgánico de cometas y meteoritos
Incluyendo aminoácidos y nucleótidos
Origen cometario del agua oceánica
- XVI. A. Noller, 1.992**
El RNA ribosómico cataliza la síntesis proteínica
Confirmación del papel universal primitivo del RNA
- XVII. J. Szostak, 1.993**
Evolución del RNA en el tubo de ensayo
Optimización de secuencias y estabilización
- XVIII. S. Miller, 1.995**
Comprobación de la síntesis abiótica de las
pirimidinas
- XIX. J. Ferris y L. Orgel, 1.996**
Síntesis abiótica en sustratos arcillosos
(montmorillonita)
Meteorito marciano con compuestos orgánicos de
posible origen biológico.

3.- EL ESCENARIO DE LA TIERRA PRIMITIVA

Dividiremos esta sección en los dos siguientes apartados:

1: Los parámetros del problema

Gracias a grandes avances interdisciplinares, el origen de la vida como problema científico se enmarca hoy día en un escenario espacial y temporal muy concreto.

En primer lugar, tenemos de partida el dato de la *edad de la Tierra*, que supone una cota superior en el tiempo para el origen de la vida (dejando de lado las pintorescas teorías del origen extraterrestre de la vida, teorías de la panspermia, etc). La condensación de la nebulosa planetaria primitiva hace 4.55 miles de millones de años, está abundantemente documentada por métodos radiactivos aplicados a rocas lunares y terrestres, meteoritos, etc. Notemos ya aquí que parece probable que diversas moléculas orgánicas (aminoácidos por ejemplo) pudieran transportarse a la tierra en formación, desde otros lugares del sistema solar, y que el bombardeo meteorítico, que siguió hasta bastante después de la formación de la Tierra, aportase nuevos materiales biogénicos. Sobre ambos puntos volveremos después.

En el otro extremo, situamos el período geológico llamado Cámbrico, bien identificado por Lyell desde mediados del pasado siglo, y que hoy fechamos con relativa seguridad en 570 millones de años (hay intentos recientes (A.H. Knoll) de "acortarlo" hasta 550-540); el Cámbrico es el comienzo del registro fósil bien atestiguado, y desde entonces éste se puede perseguir ininterrumpidamente hasta la actualidad, constatando cómo se diversifica y escalona en el tiempo el árbol de la vida. Así pues, tenemos tres mil millones de años para situar el origen de la vida y el desarrollo de las primeras formas vivientes: el antiguo Precámbrico, que hoy subdividimos en varias épocas, a saber, el *hadeico*, con imposibilidad de toda vida, desde el origen de la Tierra hasta unos 3.800 Ma., el *arcaico* hasta 2.500 Ma., y el *proterozoico*, que empalma con el Cámbrico. Señalemos además que la deriva continental, incluyendo la fragmentación y reagrupamiento de la Pangea, se puede perseguir también casi desde el Precámbrico.



No conocemos demasiado bien, sin embargo, las condiciones de la Tierra durante la condensación del protoplaneta. Las simulaciones actuales por ordenador contienen aun muchos parámetros mal conocidos, aunque en general tienden a preferirse tiempos "cortos" para la condensación, la agregación de planetesimales en proto-planetas de tamaño menor que la Tierra actual, así como el calentamiento y la subsiguiente fusión y decantación, con el hundimiento del núcleo de hierro y la flotación del manto silíceo. Apuntan en estos últimos años las primeras evidencias de anillos protoplanetarios e incluso de planetas extrasolares, como en la estrella beta-Pictoris, o el planeta 51B de Pegaso, de modo que sabemos que la formación de los planetas en las estrellas es un proceso en curso. Una de las mayores incógnitas que persisten aun es el origen de la Luna, aunque se acepta generalmente como de origen terrestre, expulsada de la Tierra por impacto con un planetóide, lo que sin embargo no conllevó separación del núcleo ferroso.

Tampoco conocemos con mucho detalle los procesos cruciales del colapso de la nube de polvo y gas protoplanetaria, con la fusión del material desencadenada por la liberación de energía gravitatoria y por la desintegración radiactiva (U, Th, K). Las rocas más antiguas conocidas (Escudo canadiense, de 4.000 Ma., formación Isua en Groenlandia de 3.800 Ma.) dejan un largo período de medio billón de años incógnitos; hay evidencias recientes de zirconitas más viejas, 4.100 o 4.200 Ma.

Probablemente la Tierra estaba caliente, sin atmósfera: el viento solar, atestiguado en las estrellas tipo *T-Taurii*, barrió lo que de la atmósfera primitiva no se evaporó por calentamiento. Parece que sólo los grandes planetas, los jovianos (de Júpiter a Neptuno), fueron capaces de retener una atmósfera de hidrógeno y helio. En nuestra Tierra la atmósfera y los océanos se formaron después, por exudación de gases interiores (vulcanismo) y también por aporte meteorítico:

Es comunmente aceptado que los océanos y la atmósfera presentes al comienzo de la vida, o sea alrededor de 3.800 Ma., fueron "exudados" desde la misma Tierra. Un factor muy importante a considerar fue el periodo de fuerte impacto meteorítico, que duró, según sabemos por la edad de los cráteres lunares, hasta quizá los 3.800 Ma. Según los últimos

hallazgos, la aportación sustancial del agua de nuestros océanos fue producida en ese bombardeo meteorítico y cometario, ya que dicha agua muy bien pudo originarse de satélites de planetas lejanos, cometas, etc. Se sabe que la constitución de los cometas es "una bola de nieve sucia", y cada vez hay más evidencia del llamado cinturón de Kuiper, sede de cometas potenciales, y del que quizá Plutón y su compañero Caronte son representantes. Tenemos también la nube de Oort, otra fuente posible de cometas, situada mucho más lejos. Es interesante que Marte y Venus presentan actualmente una atmósfera donde el nitrógeno y el dióxido de carbono son predominantes; creemos que la atmósfera terrestre primitiva debió tener una constitución parecida.

Este es el escenario en que debemos situar el origen de la vida: un planeta joven, bien diferenciado en núcleo, manto y corteza, con un océano y una atmósfera concreta, con una temperatura dada, con una irradiación solar calculable (menor que la actual), y con una composición química necesaria para la formación de la vida: carbono, nitrógeno, fósforo, azufre; amén de iones absolutamente indispensables, como los metales dicatiónicos, Zn^{2+} , Ca^{2+} o Mg^{2+} . Desgraciadamente los parámetros no pueden precisarse más. Ni siquiera hemos resuelto el grado de oxidación de esta atmósfera primitiva; a la atmósfera reductora de Haldane y Miller, con metano e hidrógeno, se contraponen una suavemente reductora, con nitrógeno y monóxido y dióxido de carbono, que parece más probable, como es el caso de Venus y Marte, donde como sabemos actualmente, la síntesis orgánica prebiótica es más difícil, pero no imposible.

2. Biomoléculas

Anteriormente a la fauna de *Ediacara*, las pruebas materiales de la existencia de formas vitales indiscutibles se desvanecen poco a poco. Microfósiles, claramente eucariotas, se retrotraen al proterozoico, hasta 2.100-2.200 Ma.; y en épocas más antiguas, sólo encontramos procariotas, aunque ciertamente bastantes, después del original descubrimiento de Barghoorn (1954) y los grandes hallazgos de su sucesor J.W. Schopf. Aunque los procariotas precámbricos son predominantemente cianobacterias, no se descartan otras formas de eubacterias e incluso de arqueobacterias. El registro fósil más antiguo retrocede hasta 3.500 Ma., si bien una determinada escuela, la de Manfred Schidlowski, pretende

descubrir anomalías isotópicas de origen biológico, que remontarían las primeras formas vivas sobre ciertas rocas de Groenlandia con 3.800 o 3.700 Ma. de antigüedad.

Los elementos esenciales de la vida son nucleótidos, que incluyen las bases nitrogenadas (purinas y pirimidinas), D-ribosa (un azúcar pentosa) y los aminoácidos (veinte especies), con los lípidos etc. jugando un papel secundario. Todos ellos existían en la tierra primitiva a causa de dos mecanismos distintos: aporte meteorítico y formación *de novo* por síntesis parecidas a las de Urey-Miller, aunque en una atmósfera no tan reductora como la que ellos imaginaron. Es significativo que cinco moléculas de cianhídrico forman la principal purina, la adenina, y que asimismo los azúcares se forman por polimerización directa del formaldehído, un compuesto común en la Tierra primitiva.

En esa atmósfera levemente reductora había abundancia de CO₂ y de nitrógeno. Las descargas eléctricas, como consecuencia de las tormentas primitivas, eran cuantiosas; hemos de contar además con la existencia de muchos volcanes activos, hecho menos sorprendente hoy en día por el descubrimiento de vulcanismo fuera de la tierra (el satélite lo de Júpiter, los microvolcanes en Mercurio, Marte, etc.). Piénsese, además, en la acción energética altamente reactiva de los rayos UV, no atenuados por la capa de ozono, si bien es cierto que el Sol que iluminaba la Tierra primitiva no era tan intenso como el que nos alumbraba hoy. No es difícil por lo tanto imaginar escenarios en los que la atmósfera de la Tierra fue el soporte de numerosas reacciones químicas, con producción de compuestos orgánicos simples, como oligonucleótidos, quizá dipéptidos, suponiendo ya un *stock* suficiente de los necesarios "ladrillos" primitivos: la purina adenina, como hemos dicho, equivale a la condensación de 5 moléculas de CNH, y la ribosa a 5 moléculas de formaldehído. Ambos procesos han sido comprobados en el laboratorio; además, dada una purina (la adenina), es fácil imaginar modificaciones que den lugar a las otras dos purinas importantes: la guanina, que persiste como uno de los cuatro nucleótidos fundamentales, y la inosina, que juega un papel intermedio absolutamente esencial, y que probablemente lo jugó aun de forma más importante en el pasado.

La síntesis de pirimidinas presenta mayores problemas (aunque no insolubles), a pesar de su mayor simplificación molecular. Recientemente (1.995) S. Miller ha tenido éxito con la síntesis de pirimidinas en el laboratorio, en condiciones supuestamente parecidas a las abióticas primitivas.

En el **Cuadro 2** se ofrece una cronología aproximada desde el Origen del Universo hasta el hombre moderno, a efectos comparativos.

CUADRO 2: Cronología (En millones de años)

I. Origen del Universo	20.000
<i>"Big Bang"</i>	
II. Origen del Sistema Solar	5.000
Condensación de la nube protosolar	
Abultamiento central (Sol)	
Disco protoplanetario (planetas, etc.)	
III. Formación de la Tierra	4.550
Por acreción, fusión y lixiviación	
IV. Primeros minerales (zirconita)	4.250
Formación de la corteza sólida	
V. Rocas más antiguas	3.800
Formación Isua, Groenlandia	
VI. Fin del bombardeo meteorítico intenso	3.800
VII. Origen de la Vida (?)	3.700
Heteroquimiotrofismo, fotosíntesis	
El progenote (??)	
VIII. Primeros fósiles bacterianos indudables	3.456
Estromatolitos en Australia (J.W. Schopf)	
Microfósiles en id. y Sudáfrica (J.W. Schopf)	

IX.	Primeras algas eucariotas	2.250
	Incremento del Oxígeno atmosférico	
X.	Primeras algas multicelulares	1.300
XI.	Primeros metazoos	1.000
	Islas Spitzberg; A. H. Knoll, G. Vidal	
XII.	Fauna precámbrica rica	610
	Ediacara, Australia	
XIII.	Explosión del Cámbrico	570 (540)
	Comienzo del registro fósil (esqueletos)	
	Fauna de Burgess Shale	
	(Todos los <i>Phyla</i> animales presentes)	
XIV.	Extinción del Pérmico	225
	95% de las especies marinas desaparecen	
XV.	Extinción catastrófica de los dinosaurios	65
	Límite K/T, meteorito de Yucatán	
XVI.	Separación del hombre del mono	6
	Origen africano del hombre moderno	0.2
	Aparición del <i>Homo s.s.</i> en Europa	
	(CroMagnon)	40.000 años

4.- EVOLUCION MOLECULAR PREBIOTICA

Cualesquiera que sean los orígenes de los primeros monómeros biogénicos: aminoácidos, monosacáridos y nucleótidos, ya de origen extraterrestre o terrenal, o (muy probablemente) por una mezcla de los dos, la etapa siguiente de cara al origen de la vida es su *polimerización*, para formar las primeras moléculas biológicas.

Hay muy poca evidencia directa de estos procesos, ni en el laboratorio ni mucho menos en la Tierra primitiva, pero se pueden hacer suposiciones adecuadas. Según nuestra concepción actual, hay que resol-

ver un problema inicial esencial, la formación de cadenas de RNA. Tanto los polipéptidos (proteínas) como el DNA se formaron después, como aclararemos luego; en cuanto a los lípidos, esenciales para producir el "medio interior" característico del "self" de los seres vivos, presentan un problema diferente, más sencillo. Los nucleótidos activados con 3-fosfato (configuración P-P-P-Ribosa-Base N) pueden polimerizarse fácilmente, pero tanto siguiendo la dirección 5'--->3', como en la 5'--->2', donde 1'...5' es la notación clásica para los cinco carbonos de la ribosa. En la naturaleza aparece realizada la primera posibilidad solamente, la cadena 5'--->3', utilizándose el *locus* 2' para las *propiedades catalíticas* del RNA, absolutamente imprescindibles para la formación de estructuras en el mundo RNA, es decir, en ausencia de proteínas. Entre esas propiedades está el *self-splicing* de los intrones, la síntesis proteica, etc. El bloqueo del *locus* 2' (desoxigenación) es una condición de estabilidad, que cuando se produjo fue una señal hacia el más complejo mundo del DNA.

La polimerización extensiva del RNA es bastante problemática. La elongación de cadenas incipientes en medio acuoso es improbable, por la hidrólisis de las mismas. No hay que descartar la posibilidad de formación de cadenas RNA sobre moldes (*templates*) inorgánicos, como arcillas (por ejemplo montmorillonitas) o silicatos, que es el escenario favorito de polimerización que propone Cairns-Smith. Recientemente, Ferris y Orgel (1.996) han llevado a cabo con éxito, experimentos en esta línea, consiguiendo cadenas de hasta 50 unidades, que favorecen también la condensación de aminoácidos en polipéptidos.

La completa polimerización de polinucleótidos debe ocurrir al azar, y así pueden producirse cadenas sin ningún carácter informativo; su longitud sería variable, siendo quizá 100 unidades el máximo número que puede formarse con cierta consistencia reproductiva. Hay un umbral de error, primeramente denunciado por M. Eigen, debido a la frecuencia de mutación en el RNA y a errores en el apareamiento de bases, que determina que cadenas de más de 100 unidades no mantengan su identidad en la replicación y por tanto no tengan ventaja selectiva alguna.

Como comparación, los viroides, los entes reproducibles más pequeños, tienen unos 350 nucleótidos. Los RNA de *transfer*, que

verosímilmente jugaron un papel en la asociación primitiva RNA-aminoácidos, tienen unos 75 nucleótidos. Hay diversos RNA con longitudes de ese orden, como los RNA guía (para el "editado" del RNA mensajero), los 5S de los ribosomas, los componentes del spliceosoma, etc. Es lógico pensar que fragmentos análogos de RNA de esa longitud, jugaron en las primeras cadenas autoorganizadas un papel importante

Es posible que esas cadenas se alarguen juntándose dos o tres de ellas; parece esto un mecanismo más probable que el que una hebra sencilla sintetice la complementaria fijando las bases una a una. Hoy día todos esos procesos de elongación y duplicación requieren una complicada maquinaria catalítica proteínica, y se ha perdido probablemente la huella del funcionamiento primitivo, que tendría que incluir mecanismos de aislamiento para evitar la hidrólisis de las cadenas largas. En todo caso la formación espontánea de bucles (*hairpins*) y tallos (*stems*), que facilitan la duplicación y elongación, está bien documentada en la estructura secundaria y terciaria del RNA.

Este límite de 100 nucleótidos es lo que considera M. Eigen como el máximo capaz de conservarse fielmente por duplicación, en el esquema de los genomas de RNA, por su alto ritmo de mutación y por tanto de error en la duplicación. La *teoría de los hiperciclos* del propio Eigen permite en ciertas condiciones saltar la barrera de los cien nucleótidos y evitar los pasos de envenenamiento del catalizador por mutaciones nocivas.

En una concepción muy extendida hoy en día, estas hebras sencillas o dobles de RNA de 100-350 bases constituyen secuencias totalmente aleatorias y son semejantes a los "intrones" de los primeros genes; de hecho el mecanismo de *splicing* de los intrones recuerda la duplicación de los viroides en más de un aspecto. La conservación de esas primeras cadenas es muy delicada: pues probablemente la radiación UV y las descargas eléctricas, etc. las romperían continuamente, y habrá que pensar en mecanismos de protección especiales para evitar su rápida degradación; quizá habría que invocar escenarios oscuros y no muy húmedos (la hidrólisis de polinucleótidos es exotérmica).

No es difícil imaginar un escenario en el que los aminoácidos empiezan a jugar su papel; la sustitución de los RNA catalíticos por proteínas representa una "revolución tecnológica", algo parecido a la sustitución de las válvulas electrónicas de vacío por los ingenios de estado sólido (transistores etc.). La asociación entre cadenas de RNA y aminoácidos, o mejor aun polipéptidos, está bien establecida; piénsese que incluso los ribozimas actúan hoy día casi siempre revestidos de proteínas. Aminoácidos facilitantes de las propiedades catalíticas de las enzimas, como leucina, arginina, histidina, etc., debieron asociarse a cadenas RNA incipiente en una edad temprana. Esto requiere, desde luego, una concentración suficiente de aminoácidos en la "sopa" o "crêpe" primitiva, pero ya hemos argüido que esto es plausible e incluso esperable. Desarrollamos más estas ideas en los apartados siguientes.

¿Como se justifica desde la termodinámica la aparición de estructuras de complejidad creciente, en contra de la tendencia natural, según el segundo principio, a la degradación y al aumento del desorden? Es ésta una cuestión crucial, para la que no tenemos una respuesta positiva. El problema ha intrigado a Premios Nobel como E. Schrödinger, I. Prigogine, P. Anderson o M. Eigen; la formación de estructuras disipativas en sistemas abiertos lejos del equilibrio es el escenario convencional, debido a Prigogine, pero no se ha presentado un mecanismo concreto aceptable. Todavía ignoramos, por tanto, si la vida se originó en un acontecimiento único, singular, una fluctuación térmica o cuántica, o fue inevitable, dados los compuestos químicos probióticos en sus condiciones de concentración, etc. Solamente, la experimentación y un conocimiento mejor de estas estructuras disipativas podrán un día proporcionar una respuesta satisfactoria.

En lo que sigue, para dar una idea de la complejidad creciente de las unidades biológicas, incluimos, en el **Cuadro 3**, unos números representativos de las longitudes y capacidad génica de diversas cadenas de RNA y DNA.

CUADRO 3: La Complejidad Biológica

<u>RNA</u>		
	<u>Nº Bases</u>	<u>Genes</u>
I. Unidades espontáneas de RNA M. Eigen	100	—
I'. RNA funcionales <i>transfer</i> , U1 a U6; guías (spliceosoma, editosoma)	75-120	—
II. Unidades autoreproductoras mínimas Viroides. Reliquia primitiva?	350	—
III. Unidades estables Virus RNA en fagos y plantas	3.500	3-4
IV. Unidades mayores de RNA hasta m-RNA, virus SIDA, de la gripe...	12.000	8-10

<u>DNA</u>		
V. Virus mayores de DNA Fagos T4, etc.	150.000	30
VI. Bacterias mínimas (Mycoplasmas)	800.000	500
VII. Archeobacterias	2 Mill	700
VIII. <i>Escherichia coli</i>	4.5 Mill	1.200
IX. Eucariotas más simples Protozoos, hongos	10-100 Mill	10.00
X. Genoma humano Codifica solo el 1%; el resto es "junk"	3.000 Mill	100.000

5.- EL MUNDO R N A

Como señala G. Joyce, una vez descubierto el papel fundamental del RNA, y establecida la etapa del mundo RNA, los dos principales problemas sobre el origen de la vida son la química que precedió al mundo RNA y la biología que le siguió. Como hemos hablado anteriormente de la química prebiótica, abordamos ahora la descripción del mundo RNA.

Conviene quizá recordar primero las razones que abogan por la existencia de esa etapa en el desenvolvimiento de la vida. La función del RNA, en la bioquímica actual de los seres vivos, es fundamental y universal:

- 1.- El sn-RNA lleva a cabo el *splicing* de los RNA mensajeros.
- 2.- El m-RNA actúa de portador en la transcripción del mensaje genético.
- 3.- El t-RNA transporta los aminoácidos a los ribosomas.
- 4.- El RNA ribosómico es catalizador de la síntesis proteínica.
- 5.- El nucleótido más importante, la adenina, unido a tres restos fosfatos forma la reserva energética de la célula (ATP).
- 6.- Hay un aminoácido, la histidina que no pudo originarse abióticamente, sino que es un nucleósido modificado.
- 7.- La adenina forma parte de muchos coenzimas, como el NAD, CoA, etc.
- 8.- El RNA *primer* inicia la duplicación del DNA.
- 9.- Existen numerosos virus de RNA, ya parásitos de bacterias, plantas o animales.
- 10.- El RNA es constitutivo exclusivo de los viroides, las unidades replicativas más simples.

Por otra parte, la facilidad de producirse abióticamente a partir de la condensación del CNH en adenina, su presencia comprobada en meteoritos y sobre todo su capacidad catalítica y autocatalítica, le señalan probablemente como el material único de elección para las primeras unidades autorreproductoras, y retrospectivamente nos sorprenderíamos si la Naturaleza no hubiese hecho uso de esa espléndida oportunidad. Con

nuestros conocimientos actuales, es difícil imaginar la vida de otra manera, incluso en otros planetas, por un mecanismo alternativo. Las propiedades del RNA son probablemente únicas.

El mundo RNA, en sí mismo, es placentero de desvelar y la constatación de su existencia (W. Gilbert, 1986; hay antecedentes) representa el avance más importante en este círculo de problemas desde la síntesis de biomoléculas por S. Miller (1953; aminoácidos) y Oró (1961; adenina). Se trata de constatar un período en el desarrollo de la vida sobre la Tierra en que una sola molécula compleja lineal, pero con una enorme plasticidad para autoapareamiento, formación de lazos, etc., presenta las dos funciones fundamentales de la vida: posibilidad de duplicación con mantenimiento de la identidad, por desagajamiento de las dos hebras parciales de los tallos, y aposición de las bases complementarias, y posibilidad de catalizar la escisión, elongación y duplicación de cadenas homólogas en virtud de sus propiedades (auto)catalíticas. En otras palabras, como ha sido resaltado muchas veces, el RNA reúne en sí mismo las propiedades de *fenotipo*, es decir, exhibición de una forma concreta específica (relacionada con sus funciones catalíticas, que tienen lugar en condiciones tridimensionales estéricas precisas), y de *genotipo*, en cuanto es guardián del mensaje genético, escrito en la secuencia de sus bases, y repetido con fidelidad (aunque no excesiva; ver luego) a la siguiente generación.

A efectos de la duplicación, tal como sucede hoy en día, las cadenas de genes con sus partes funcionales ("exones") y parásitas ("intrones"), no presentan distinción alguna; los primitivos exones distinguirían zonas del genoma especialmente sensibles a la asociación con aminoácidos. Cualquiera que sea su función, la molécula de RNA se replica igual, lo que confirma que la duplicación es la función primitiva, un mero criterio de supervivencia, mientras que la asociación de las proteínas va a producir una separación más fina entre fenotipo y genotipo, identificados en el mundo RNA, pero separados luego para una mayor eficiencia biológica. Es por tanto perfectamente plausible una reproducción autónoma de las cadenas incipientes de RNA, en total ausencia de proteínas e incluso sin más capacidad que la reproducción idéntica del genoma. Por esta razón comprendemos el origen de los intrones, segmentos no codificantes de los genomas actuales: en el principio, todo

eran intrones, es decir, el genoma no codificaba nada; ello vino después, con la asociación RNA-proteínas. Es posible que hubiera un tiempo, de duración desconocida, en que las únicas estructuras recordatorias del futuro mundo biológico fueran cadenas de RNA de pequeña longitud, duplicándose aleatoriamente. Es de recordar que los viroides no sintetizan proteína alguna teniendo un modo de reproducción ("roll-over") no específicamente enzimático. La posibilidad de una etapa viroide al principio del desarrollo de la vida se contempla más adelante.

Este es el mundo RNA, vínculo crucial, según nuestra concepción actual, entre las moléculas abióticas y las primeras unidades autoreproductoras en el camino hacia los seres vivos complejos.

6.- CODIGO GENETICO, PROTEINAS Y DNA

¿Cómo ocurrió la asociación del RNA con los aminoácidos y la subsiguiente síntesis de polipéptidos? La separación de funciones del RNA es topológica: la duplicación requiere sólo la estructura lineal, la cadena. Una hebra simple acumula nucleótidos complementarios según las reglas de Watson y Crick: adenina-uracilo, A = U con dos puentes de hidrógeno, y el enlace más fuerte guanina-citosina, C = G con tres. Por el contrario, las funciones catalíticas dependen crucialmente de la estructura tridimensional.

Si el funcionamiento actual de los ribosomas es indicativo de lo que ocurrió en un principio, se originó una síntesis proteínica primitiva, quizá en dominios pequeños de 30-40 aminoácidos (correspondiente a 100-120 bases). Es posible que la función de estos primitivos polipéptidos fuese sólo de protección del RNA, es decir, la función de las proteínas *coat* de los virus pequeños actuales. Nos gusta imaginar que esto ocurrió "antes" del descubrimiento del DNA. Sería interesante estudiar las proteínas de los ribosomas (tipo grande y pequeño) para ver en qué sentido son primitivas tanto en procariotas como en eucariotas; los ribosomas son un aparato enzimático complejo, que contiene decenas de proteínas. Hay varias claves a explorar para estudiar la antigüedad de las proteínas:

- a) Frecuencia de repetición de sus aminoácidos;
- b) Ausencia o escasez de aminoácidos "recientes" como triptófano Trp o metionina Met;
- c) Proteínas con dominios activos más pequeños.

El material de elección creemos que deben ser las proteínas de los pequeños virus vegetales de RNA, con sus 4-6.000 nucleótidos.

Esto lleva, naturalmente, al siguiente paso en la evolución bioquímica primitiva, la invención del *código genético*, que determina la ordenación de aminoácidos en las proteínas según la secuencia de nucleótidos en el RNA. El código es hoy cuasi-universal; todos los seres vivos utilizan el mismo: tres nucleótidos fijan un aminoácido específico de los veinte presentes en las proteínas; hay algunas excepciones a la universalidad del código en las mitocondrias y en algunos protozoos ciliados.

La propia estructura del código revela empero que tuvo que haber un código más primitivo. Hartmann y otros investigadores proponen tres etapas en la elaboración del código. Una primera asociación relacionaría los aminoácidos más significativos con los enlaces más robustos, C = G; así sabemos que glicina, alanina, prolina y arginina están codificados en esas dos primeras letras, siendo la tercera irrelevante. Glicina y alanina son los aminoácidos más sencillos, la prolina es necesaria para quebrar la proteína, y formar estructuras dobladas (*foldings*), y la arginina podría neutralizar el carácter ácido de la cadena.

Una segunda etapa utilizaría las restantes 12 combinaciones con dos nucleótidos, dejando un tercer nucleótido para "puntuación". Así una buena parte de los aminoácidos se codifica con las dos primeras letras y el resto utiliza solo la mitad de posibilidades de la tercera. El devenir biológico necesitó después el tercer nucleótido, en concreto para Trp y las señales de iniciación (Met o f-Met) y terminación (UGA). Posteriormente hubo diversos cambios, así, aminoácidos muy usados recabaron seis tripletes: por ejemplo, la serina y la arginina. En todo caso, es prematuro llevar este análisis más lejos.

Es ocioso asimismo especular sobre la duración de la primitiva asociación RNA-aminoácidos; es evidente que las propiedades enzimáticas de las proteínas se pondrían muy pronto de relieve, originando una presión de selección que destacaría cadenas de RNA más aptas que otras, con mayor riqueza potencial de síntesis de polipéptidos, que rápidamente cubrirían funciones de protección del genoma, posibilitando la diseminación de la "materia" viva. Las proteínas tomarían eventualmente a su cargo la mayor parte de las propiedades catalíticas del RNA (como lo hacen hoy día). Otra propiedad importante de las proteínas, sobre todo las globulares, es la formación de estructuras multiméricas, por duplicaciones repetidas de la misma unidad; por ejemplo, la envoltura del virus del mosaico del tabaco es una sola proteína copiada cientos de veces. Esto puede ocurrir espontáneamente (autoensamblaje), en ausencia de catalizadores. Este es el aspecto *fenotípico* que las proteínas, mucho más versátiles, toman del RNA.

Se puede especular en una etapa "viroide", con cadenas de RNA de 350-400 bases, circulares, protegidas o no por cubierta proteínica, y con un mecanismo de duplicación circular *roll-over*, si es que los viroides actuales son reflejos de una etapa ancestral de ese tipo, según la interesante hipótesis de Diener y Moya (1.989). Hay estructuras de los viroides conservadas muy bien, como la "cabeza de martillo" (*hammer-head*). Si bien los viroides actuales son parásitos obligados de las plantas, es posible se hayan visto obligados a este modo de supervivencia por la competencia de organismos superiores, pero en un principio podrían tener un régimen de vida mucho más libre. De hecho, la asociación viroide-planta no es muy específica.

No cuesta mucho imaginar un nivel siguiente, "vírico", pues tenemos en los virus de las plantas ejemplos de RNA de hebra sencilla, con longitudes de 3.500 a 6.000 bases, que podrían formarse por asociación de unos cuantos viroides, con una cápsula proteínica de protección. La duplicación de un virus de ese tipo ya es más específica, y requeriría probablemente mecanismos enzimáticos concretos. Asimismo, la especificidad es mayor que en el caso de los viroides. La existencia de una etapa vírica en el curso de la evolución precelular no está admitida, en la actualidad, por la comunidad de los investigadores.

En un cierto momento posterior se "descubre" el DNA. Los dos *cambios químicos* que lo diferencian del RNA tienen ambos una interpretación evolutiva importante:

1) La base púrica *timina* (T) entra en juego, sustituyendo al uracil (U); la pareja A=T sustituye a A=U, siempre con dos enlaces de hidrógeno. La diferencia molecular es un grupo metilo extra en la timina.

2) Pérdida del *oxígeno en la posición 2'* de la ribosa, que pasa a desoxiribosa (de ahí viene la "D" en el DNA). Existe además una diferencia *física* importante, ligada a 2):

3) La doble cadena de DNA, sobre todo en la llamada "configuración B", está mucho más consolidada, y ya no es la cadena lábil que se pliega sobre sí misma con bucles, zonas sin apareamiento, tallos, etc., como ocurre con el RNA. Estamos en presencia de la *doble hélice*, inmortalizada en libro de Watson, el codescubridor de la misma. La cadena es mucho más estable ahora, pues el oxígeno que falta en la posición 2' permite un acoplamiento estérico óptimo entre las dos hebras de la doble cadena, que crecen en dirección contraria, es decir, ambas en el sentido 5'--->3' opuestas complementariamente en posición "69".

Estos tres cambios son muy importantes, y el éxito de la primitiva evolución está ligado a ellos. El cambio U--->T tiene un efecto regulador, ya que la citosina tiende a degradarse en uracil por deaminación, con la consiguiente propagación de errores de duplicación. Es posible que el fenómeno descubierto hace poco, el "editado", (*editing*) del RNA, una modificación misteriosa de algunas bases en el RNA mensajero (Benne, 1.986; Simpson, 1989), tenga que ver con un mecanismo primitivo para evitar las consecuencias de la degradación de la citosina. Es posible también que esté relacionado con un incipiente mecanismo corrector de errores de reproducción, de lo que hablaremos luego. La modificación de la timina, que presenta un grupo metilo (CH₃) extra, es un mecanismo muy común utilizado por la naturaleza para "marcar" de alguna manera ciertas moléculas: ocurre frecuentemente en los RNA de *transfer* y en muchos virus.

La pérdida del oxígeno de la ribosa en posición 2' estabiliza al DNA a costa de perder su función fenotípica: no queda gran capacidad

enzimática al inutilizarse el único oxígeno libre que queda en la ribosa. A cambio de esto, se gana una gran estabilidad en la molécula, como hemos dicho y por tanto se abre la posibilidad de cadenas mucho más largas que las de RNA, pudiéndose originarse así "seres" muy complejos. Las bacterias más sencillas, cuyo genoma contiene invariablemente DNA, poseen millones de bases en su doble hélice, frente a los pocos miles que hay en las cadenas de RNA más largas.

El paso del RNA al DNA no puede ocurrir espontáneamente por razones termodinámicas: de lo contrario no habría lugar a las funciones que sigue ejerciendo hoy el RNA. Se requiere un enzima, la *trascriptasa inversa*, que de hecho se descubrió en los virus cancerígenos en 1.970 (Baltimore y Temin) y juega un papel importante en la incorporación de retrovirus en el genoma. La molécula es compleja, pero posee un *core* central muy antiguo, bien conservado, más bien pequeño, resto ancestral probablemente de la *trascriptasa inversa* primitiva. Esta molécula supone el lazo crucial que ha permitido históricamente cambiar el paradigma antiguo del DNA y sustituirlo por el RNA: si no fuera por ella, diríamos que la naturaleza ha "borrado sus huellas" dejándonos creer, como pensábamos hasta hace poco, que era el DNA la molécula más importante de la vida.

Hoy sabemos, en cambio, que el papel del DNA es mucho más modesto: se limita a ejercer funciones de almacenamiento y *back-up*, reserva del material genético y duplicación del mismo pero, eso sí, con una fidelidad asombrosa. Mas las funciones cruciales de la vida son llevadas a cabo por los RNA o las proteínas sintetizadas por ellos. La existencia de ese mundo incipiente con moléculas de DNA verosímilmente permitió otra vez una gran expansión de la materia viva, combinando los mecanismos enzimáticos que la doble hélice adoptó de la etapa precedente de predominio de RNA. Las cadenas pudieron alargarse y se estableció una fuerte competencia entre ellas por aprovecharse de nutrientes y ocupar los variados nichos ecológicos. Sin embargo, la longitud de las cadenas seguía estando limitada por la existencia de errores de duplicación, que en ausencia de mecanismos correctores, que se desarrollaron pronto, impedirían la formación de estructuras realmente complejas, estables y reproducibles fielmente. Y aquí aparece

el último ingrediente esencial de la vida tal como hoy la conocemos, las llamadas *enzimas correctoras*.

De no ser porque poseemos amplia evidencia experimental, desde las bacterias al hombre, de la existencia de estas enzimas, parecería un invento "*ad hoc*". Pero es un hecho, en todos los seres vivos, la existencia de enzimas que supervisan la duplicación del DNA, localizando, aislando, cortando y sustituyendo los enlaces incorrectos (dímeros de timina, etc.). En la clásica bacteria *E. coli*, el material de elección de la biología molecular, el enzima corrector se llama *Rec A*.

La eficacia del mecanismo corrector es enorme: si el error de duplicación de una cadena de RNA, que no posee enzimas correctoras, es del orden de un fallo de duplicación por cada diez mil bases, en la reproducción de los genomas de DNA los errores ocurren uno cada 10^8 o 10^9 bases; así por ejemplo, en la duplicación del genoma humano, con sus tres mil millones de bases, ocurre en promedio un error por generación, lo que es perfectamente tolerable para el mantenimiento de la identidad y de la estabilidad de la especie, conservando al mismo tiempo la capacidad plástica de mutación y por tanto potencialmente de evolución. Esto parece ser otro punto crucial de la biología, que la *posibilidad* y la *tasa* de evolución son justamente compatibles con la identidad del individuo y la conservación de la especie.

El siguiente **Cuadro 4** esquematiza, con algo de imaginación, las etapas que hemos apuntado, desde la química abiótica hasta la formación de la primera forma viviente con DNA, bautizada el *Progenote*.

CUADRO 4: Escenario Favorito (Hace 3.700 millones de años...)

I. Caldo Primitivo Orgánico

H₂O, CNH, SH₂, PO₄^{'''}, CO, CO₂, CH₂O, NH₃, Mg" ...

Purinas (adenina, inosina); pirimidinas

Aminoácidos(glicina, alanina, serina, prolina, glutamina)

Azúcares (tetrosas, ribosa; glucosa)

II. Primeras cadenas de RNA

Hasta 100 bases

Elongación y duplicación; formas en trébol

Palíndromes (capicúas)

III. Asociación RNA-aminoácidos

Primero espontánea, por afinidad química

Después selectiva

Funciones de protección (*coating*)

IV. Elongación y selección por competencia

Hiperciclos; etapa viroide: 350 bases

V. RNA específicos de polipéptidos

Encapsulado; RNA de *transfer* funcional

VI. El código genético

Desarrollo en tres etapas (4, 14+2, 20+3)

VII. Transición a virus tipo planta y/o fago

Hay escasa evidencia

Serían virus RNA pequeños

VIII. Transcriptasa inversa y hallazgo del DNA

Síntesis enzimática de timina (metilación)

La doble hélice de DNA

Enzimas correctores tipo Rec A

Elongación de cadenas de DNA

IX. Formación del Progenote

Membranas lípidas; el medio interno

Fuentes alternativas de nutrientes y energía

Formas quimioautótrofas

Fotosíntesis (con SH₂ como donador)

7.- EL PROGENOTE

¿Como fue la primera forma viviente (bacteriana?) ancestral? Carl Woese la ha bautizado como *el progenote*, y el nombre está haciendo fortuna. Lo aceptaremos en esta exposición, por simplicidad. Para Lake el nombre es "eocito". Su existencia se impone por la necesidad de un origen común a todos los seres vivos, lo que viene dictado por la correspondencia de los procesos metabólicos y reproductivos, concordancia en la estructura general del genoma, necesidad de una sola línea superviviente, y en general, originalidad de la vida como proceso altamente antientrópico. Puesto que el origen de la vida parece que fué muy improbable, abundamos por un origen "monofilético" de los seres vivos, hipótesis ampliamente aceptada. Es casi seguro que los tres dominios de *archaea*, *bacteria* y *eucarya* tuvieron un origen común, dada su parecida antigüedad, que el análisis del RNA ribosómico (C. Woese) ha delatado. Por todo ello la existencia de un progenote único parece plausible como hipótesis de trabajo inicial.

Debió originarse pronto en la escala geológica, pues desde el fin de la época del bombardeo meteorítico (3.900-3.800 Ma) hasta la evidencia de microfósiles incontrovertibles (3.600-3.500 Ma) (sino anterior, si aceptamos la discutida evidencia, referente a anomalías isotópicas, presentada por Schidlowski), hace "sólo" trescientos millones de años. Este es un hecho notable, que han señalado muchos investigadores. La conclusión parece ser que en cuanto fué posible la vida, se desarrolló enseguida. Una lección y una esperanza, quizá, para la búsqueda de vida extraterrestre. Las etapas importantes siguientes tardaron mucho más: mil millones de años al menos para la primera célula eucariota y otros mil para los primeros pluricelulados, según indica el registro fósil.

Si el progenote guarda alguna relación con las bacterias (cianobacterias) actuales, debería ser muy complejo: salvo los micoplasmas, que presentan evidencia de degeneración más que de ancestralidad (*Mycoplasma genitalium* ha sido completamente secuenciado en 1.995), el genoma de las bacterias actuales no baja del millón de nucleótidos (e.g. es de 4.5 millones en *E. coli*). Hay por tanto un *factor de multiplicación de mil*, con respecto al nivel de complicación de los virus vegetales de RNA, supuestos antepasados de las bacterias. Es prematuro

especular sobre cómo se llegó a ese factor tan grande, sin pistas intermedias. Es un hecho que ocurrió, y no tendremos claves sobre el mismo mientras la biología molecular bacteriana no progrese hasta el nivel de poder estudiar el origen, distribución y relaciones evolutivas entre los mil y pico de genes que posee. Puede uno especular libremente sobre captación de genomas en formación, en la competencia por la supervivencia, duplicación de genes, simbiosis, endocitosis, etc.

Si es que las arqueobacterias actuales reflejan las condiciones en que vivió el progenote primitivo, diríamos que éste se desarrolló en un medio acidófilo ($\text{pH} < 4$), a temperatura elevada (80°C), en un medio rico en azufre; quizá en la proximidad de volcanes, que aportarían también fosfatos y dicaciones metálicos. Pero el argumento no es totalmente convincente, bien pudiera ser que el género *Sulfolobus*, la arqueobacteria ancestral arquetípica, que vive en condiciones como las expuestas, haya sido arrinconado a nichos ecológicos extremos ante la competencia de formas más robustas y mejor adaptadas a un medio más benigno, como las (eu)bacterias actuales.

La nutrición y el metabolismo del progenote original presentan problemas interesantes, más por *embarras de richesse* que por escasez: no faltan en el caldo primitivo nutrientes ni fuentes de energía. En realidad, el escenario favorito parte de un metabolismo *quimioheterótrofo* de corta duración, es decir, aprovechamiento de compuestos ricos en carbono y energía, ya preformados, aminoácidos, nucleótidos, ATP, coenzimas, etc. Habría una segunda etapa *quimioautótrofa*: síntesis de nutrientes a partir de moléculas pequeñas con energía derivada de reacciones químicas: reducción de sulfatos y nitratos, utilizando ATP. Las arqueobacterias metanógenas actuales funcionan de este modo, reduciendo CO_2 con hidrógeno y liberando metano CH_4 .

Podría después pasarse a una etapa *fotosintética*, anaerobia, formándose el equivalente al "sistema I" de la fotosíntesis actual: la ubicuidad de la luz solar y la presencia de cianobacterias antiquísimas lo denuncian. La captación de la energía solar vía la fotosíntesis fué un descubrimiento capital, que sigue siendo hoy día, tres mil millones de años después, la principal fuente de energía, directa o indirecta, de todos



los seres vivos. Y comenzaría la emisión de oxígeno a la atmósfera, hecho que tanta importancia tendría mucho después.

Se imagina así pues algo parecida a las cianobacterias actuales, que están ahí, en todas las hojas verdes de nuestros árboles y plantas, atestigüando en los *cloroplastos* de sus células esa etapa primordial de nuestra historia.

De la constitución anatómica del progenote no se puede decir nada, por supuesto. Pero una exigencia importante es inevitable: la *presencia de una membrana* y la existencia de una identidad, la separación del medio interior del exterior. En los viroides y virus elementales no aparecen generalmente membranas lípidas, sino cubiertas proteínicas rígidas, incluso poliédricas (cápsulas). La bicapa lípida membranar de todos los seres vivos, de bacterias en adelante, con su plasticidad, deformabilidad, perforable selectivamente, con epitopos superficiales para atraer o expulsar nutrientes o deshechos, es un descubrimiento capital del mundo biológico, que hay que referir al tiempo del progenote. Diversos procesos abióticos pueden producir hidrocarburos alifáticos de cadena larga, y su hidrofobia hace que la capa bilípida sea una configuración estable, con tendencia a la circulabilidad, formación de vesículas, etc. Podemos decir que la membrana bacteriana plástica es a la cápsula rígida de los virus lo que la piel humana al exoesqueleto de los insectos y otros artrópodos, que por su rigidez ha limitado sus posibilidades evolutivas, y puede acabar por ahogar al organismo, como en algunas conchas de moluscos.

Las membranas lípidas, por su hidrofobia, tienen tendencia a crecer por elongación y autoensamblaje y a encerrarse sobre sí mismas, formando vesículas. Una doble hélice de DNA bien pudo interiorizarse en una de esas esferillas lípidas, ligándose a un punto interior de la putativa membrana, con unos pocos nutrientes y enzimas y tenemos así una caricatura de la primera bacteria (!), ente que no posee muchos órganos diferenciados en su interior. Es curioso que los lisosomas actuales y las vesículas e.g. las presinápticas de los axones de las células nerviosas recuerden los *coacervados* postulados por Oparin para el comienzo de la vida.

La invasión del medio acuoso por el progenote, su distribución geográfica, es también materia de especulación pura. El escenario favorito elige un medio "intermareal", en zonas rocosas metamórficas costeras con mareas apreciables. Esto posibilita la formación de un medio interior, para evitar la desecación y el intercambio de nutrientes, con la venida de la siguiente marea. Dada la extensión geográfica del mundo bacteriano actual es posible que la Tierra pasase por un periodo de dominación absoluta de las bacterias, que se extenderían por todos los océanos. La invasión de los continentes ocurriría después, del mismo modo que animales y plantas han invadido la corteza terrestre sólida desde una existencia marina anterior.

8.- CONCLUSION. LEYES DE LA EVOLUCION

El origen de la vida en la tierra es un problema interesantísimo, genuinamente interdisciplinar. Hoy en día es posible presentar un escenario de la Tierra primitiva en el que sería posible la vida. Los ingredientes necesarios para ello son: la presencia de una caldo primitivo orgánico, que podría contener hasta un gramo por litro de materia orgánica (C. Sagan) y fuentes inorgánicas de energía: solar, eléctrica y química.

El RNA debió jugar un papel decisivo, por su capacidad duplicativa y catalítica. La química que le precedió y la biología que le siguió sólo pueden suponerse con un alto grado de incertidumbre. Una primera etapa del mundo RNA fue casi con seguridad la formación de cadenas autocatflicas de cierta longitud, del orden de 50 a 100 nucleótidos.

La asociación del RNA con los aminoácidos y quizá polipéptidos preexistentes es casi automática. Eventualmente ello llevó al descubrimiento del código genético, que tradujo la secuencia de nucleótidos en el RNA en la secuencia de aminoácidos en las proteínas primitivas. Estas jugaron un papel de protección y sostén primero, y de catalizadores a continuación.

El descubrimiento del DNA pudo ser accidental, pero una vez llevado a cabo, las posibilidades de la vida se multiplicaron por mil: formación de cadenas largas, diversificación de las funciones enzimá-

ticas, apresamiento de vesículas bilípidas, constitución del medio interior, y reproducción fidedigna tras la creación de enzimas correctoras.

Así llegamos al Progenote, padre común de todos nosotros. Nos lo imaginamos como una especie de bacteria primitiva, pero podríamos estar completamente errados. Podría haberse originado en la proximidad de zonas volcánicas o en las profundidades abisales.

Los tres dominios que observamos hoy en día aparecen con antigüedad parecida, lo que hace difícil especular sobre sus relaciones genéticas precisas. La célula eucariota es una quimera, siendo indudable su procedencia concreta en las arqueo-y eu-bacterias por endosimbiosis. Pero las etapas precisas de este proceso son aun muy misteriosas.

La asociación cooperativa entre células eucariotas parece muy verosímil, y la pluricelularidad es inventada varias veces en el curso de la evolución biológica. Eventualmente los seres pluricelulares primitivos dan lugar a nuestros *phyla* actuales de hongos, plantas y animales.

Las leyes de la evolución.

Queremos terminar esta exposición recordando que el origen de la vida no es sino el principio de la evolución, el gran paradigma biológico originado en Darwin: nada tiene sentido en biología si no es por la evolución, dice Dobzhanski. La evolución tiene sus propias leyes, y el episodio del origen de la vida las recoge, de alguna manera: en esencia, se trata de la combinación del azar y la necesidad, como diría Monod: una serie de acontecimientos nos parecen *inevitables*, otros *casuales*. Por ejemplo, la existencia y formación de materia orgánica en la Tierra primitiva debe considerarse hoy como probada; en cambio, la existencia de las primeras unidades de RNA reproducibles es, *a priori*, altamente improbable.

La evolución procede generalmente en *extensión* y a veces en *progresión*. La *selección natural* juega un papel decisivo, pero no es el único mecanismo evolutivo: la *cooperación* aparece frecuentemente, ya sea en la simbiosis que representa la célula eucariota, en los propios seres pluricelulares, o en los líquenes...

La evolución ha dependido más de lo que se creía de *condiciones externas*: bombardeo meteorítico, catástrofes geológicas (subducción), impactos de bólidos. Es imposible, por lo tanto, predecirla. Esto debió ser importante también en el Precámbrico: es posible que la oxigenación creciente de la atmósfera hace unos 2.000 Ma. tenga un origen geológico.

La progresión hacia formas superiores, el aumento de la complejidad, no destruye siempre los estadios inferiores. Muchas veces los seres más primitivos perduran desarrollando técnicas agresivas (por ejemplo, los hongos tóxicos, las medusas, o los tiburones).

La evolución algunas veces retrocede: es decir, formas degeneradas recuerdan etapas anteriores (atavismo). Tres ejemplos podrían ser las alteraciones del código genético, las micobacterias y los virus con DNA.

La evolución es fundamentalmente casual, más que causal. Así pues, *somos únicos* en varios sentidos. Si la cinta de la vida se vuelve a pasar, es seguro, como también señala S. Gould, que no produciría seres como nosotros...quizá nadie capaz de reconstruir su propia historia ni de hacer preguntas incisivas sobre su pasado.

9.- BIBLIOGRAFIA ESENCIAL

La bibliografía sobre el Origen de la Vida es extensísima, como puede presumirse de tema tan apasionante como multidisciplinar. De hecho, hay una publicación periódica, *Origins of Life*, J. Ferris (ed.). Aquí nos limitaremos a citar unos pocos libros y artículos modernos.

BRACK, A. et RAULIN, F., 1991. *L'évolution chimique et, les origines de la vie*. Masson, Paris.

CALVIN, M., 1969. *Chemical evolution*.. Oxford U.P., Oxford.

CAIRNS-SMITH, A.G., 1982. *Genetic take-over*. Cambridge U.P., Cambridge.



CECH, T., 1986. *Función enzimática del RNA*. Scientific American. **249** (Nov. 86; esp. Ene-87).

CHYBA, C. and SAGAN, C., 1992. *An Inventory for the Origin of Life*. Nature **355**, 125-132

CRICK, F.H.C., 1981. *Life in itself. Its origin and nature*. Simon and Schuster, New York.

DIENER, T. O., 1989. *Circular RNA's: Relics of precellular evolution?* Proc. Nat. Acad. Sci. USA **86**, 9370-9374.

DUVE, C. de, 1996. *The birth of complex cells*. Scientific American **274**, 38-45.

DYSON, F.J., 1985. *Origins of Life*. Cambridge U.P. Cambridge.

EIGEN, M. et al., 1981. *The origin of genetic information*. Scientific American **244**, 88

EIGEN, M., 1992. *Steps towards Life*. Oxford U.P., Oxford.

GILBERT, W., 1986. *The RNA world*. Nature, **319**, 618

JOYCE, G., 1989. *RNA evolution and the Origin of Life*. Nature **338**, 217-224

LAZCANO, A. et al., 1988. *Evolutionary Transition from RNA to DNA*. J. Mol. Evol. **27**, 283-290

MILLER, S.L. and ORGEL, L.E., 1974. *The origins of life on earth*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs, New Jersey.

MONOD, J., 1970. *Le hasard et la nécessité*. Seuil, Paris.

ORGEL, L.E., 1992. *Molecular Replication*. Nature **358**, 203-209

SCHOPF, J.W. (Ed.), 1983. *Earth's earliest biosphere*. Princeton U.P., Princeton N.J.

SCIENTIFIC AMERICAN 1979 (readings). Freeman, San Francisco.

WATSON, J.D., 1977. *Molecular biology of the gene*. Benjamin, Palo Alto, Ca.

WOESE, C. *et al.*, 1990. *Towards a natural system of organisms*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA **87**, 4576-4579.