

INVESTIGACIÓN
QUÍMICA



Julián Serrano Giraldo

Ignacio Zarante

Instituto de Genética Humana
Pontificia Universidad Javeriana
Carrera 7ma #40 – 62, Edificio 32
Bogotá, Colombia
Código Postal: 110231
Ce: izarante@javeriana.edu.co
Recibido: 21/05/2021
Aceptado: 14/08/2021
ORCID: 0000-0002-0729-6866

El origen del ADN: un recorrido por las hipótesis sobre su evolución química

Julián Serrano Giraldo e Ignacio Zarante

Resumen: Dada la importancia que tiene la genética hoy día en muchos campos de la ciencia, se hace la presente revisión con el fin de sintetizar las principales hipótesis que hay alrededor del surgimiento del ADN antes del inicio de la vida.

Palabras clave: Química abiótica, Evolución química, Origen de la vida, ADN, ARN.

Abstract: Given the importance that genetics has nowadays in many fields of science, this revision is made with the purpose of synthesize the main hypothesis around the emergence of DNA before the beginning of life.

Keywords: Prebiotic chemistry, Chemical evolution, Origin of life, DNA, RNA.

Introducción

La vida, a lo largo de la historia humana ha sido y sigue siendo un tema de intenso debate en diversas áreas del conocimiento. Cuestiones tales como: ¿qué es la vida? ¿qué caracteriza a un ser vivo? y ¿cómo empezó la vida? constituyen grandes retos para la ciencia.^[1] Aunque aún no se tengan las respuestas definitivas a estas preguntas hay diversas hipótesis y teorías. Siendo el ADN un elemento esencial y universal de la vida en la tierra,^[2] indagar sobre su origen, ayudaría a esclarecer dichos interrogantes acerca de la vida y así mismo nos conduciría a una mejor comprensión de las propiedades del ADN.

El desarrollo de una teoría sobre cómo se pudo haber originado el ADN, trae consigo grandes desafíos; empezando por la geoquímica de la tierra de hace unos 3,800 millones de años, fecha en la que aparece la vida, de la cual no se tiene mucha certeza.^[3] Pero gracias a diversos experimentos realizados durante los últimos 60 años se han logrado dilucidar mecanismos plausibles para los procesos que pudieron haber dado origen al ADN,^[4] por lo que el objetivo del presente artículo es resumir las principales teorías en torno al tema.

Origen de los biocompuestos

La “sopa primordial” y la segunda ley de la termodinámica

La especie humana y todos los organismos vivos que existen hoy día son una prueba fidedigna de que en la tierra

primitiva tuvieron que existir ambientes que hayan favorecido la aparición de moléculas autorreplicantes que terminaron dando origen al ADN.^[5] Es así como se propone la hipótesis que en dicho ambiente a partir de moléculas inorgánicas preexistentes se formaron las primeras moléculas orgánicas mediante reacciones espontáneas, no enzimáticas, las cuales al acumularse formaron a su vez moléculas más complejas, que terminaron siendo los componentes de las estructuras celulares primitivas y entre estos estuvieron los primeros replicadores, marcando así el comienzo de la transmisión de la información biológica.^[6]

En 1953 el experimento de Miller-Urey mostró cómo al impartir descargas eléctricas a una hipotética atmósfera compuesta por CH_4 , NH_3 , H_2O y H_2 , se sintetizaron trazas de distintos aminoácidos. Las conclusiones de este experimento permitieron que tomara fuerza la teoría de que las piezas fundamentales de las primeras células surgieron de la interacción de un flujo energético con las moléculas presentes en una “sopa primordial”.^[6]

La organización de dicha “sopa” que permitió la aparición de las primeras moléculas, se dio porque en un sistema abierto que sea sometido a un estímulo que incrementa su potencial químico, ocurre una autoorganización de la materia a nivel macroscópico, dando como resultado una estructura disipativa. Esta surge por la segunda ley de la termodinámica, en la cual el sistema disminuye su entropía, pero aumenta la del universo; teniendo así estructuras, que conociendo las propiedades del sistema son predecibles y no necesitan de codificación por un compuesto previo.^[7,8]

De lo inorgánico a los orgánico

El metabolismo, la compartimentalización a través de membranas biológicas y la replicación son funciones que caracterizan a los organismos vivos. Dichos procesos son llevados a cabo por biopolímeros, cada uno conformado por distintas biomoléculas constituidas por C, H, O, N, P y S.^[6]

En la era precámbrica dichos elementos se encontraban principalmente en forma de compuestos inorgánicos diatómicos y triatómicos, que al estar bajo la influencia de las propiedades químicas y fluctuantes de aquel entorno primitivo, formaron moléculas estructuralmente más complejas.^[9] Así el ambiente actuó como un agente selector en el cual prevalecieron compuestos más estables, pero a su vez, configuraciones inestables termodinámicamente, eventualmente adquirieron formas que a pesar de perdurar por poco tiempo, favorecieron cambios hacia estructuras más improbables pero con mayor estabilidad.^[7]

Los procesos que dieron origen a la vida no se pudieron haber dado en un mismo marco, ya que las rutas que llevaron a la formación prebiótica de las macromoléculas presentes en los seres vivos necesitaron distintas condiciones, por lo que se requirió de cierto grado de separación entre las diferentes transformaciones químicas. Cambios de fase tales como la evaporación y condensación favorecieron procesos como la cristalización y precipitación que a su vez permitieron el transporte, selección y eventualmente la confluencia y concentración de productos y reactantes en un mismo ambiente. Así distintos compuestos orgánicos, pudieran reaccionar y formar biomoléculas, las cuales bajo los mismos procesos fluctuantes se fueron complejizando paulatinamente hasta llegar al último antepasado común universal (LUCA por sus siglas en inglés).^[10] Ese proceso por el que compuestos simples llevaron a la generación de compuestos orgánicos esenciales para el desarrollo de la vida se le conoce como evolución química.^[11]

El punto de partida

Determinar el contexto geológico en el cual se dieron las reacciones relacionadas con el origen del ADN es un aspecto esencial para determinar la viabilidad de las mismas.^[12] Muchas de las reacciones propuestas para la síntesis de los precursores del ARN se derivan de moléculas sencillas provenientes de la atmósfera, como el formaldehído, el cianuro de hidrógeno (HCN), el ácido nitroso, la urea, la cianamida,

el acetileno y el cianoacetileno, las cuales se condensan y a manera de lluvia pasan a un medio acuoso donde continúan las reacciones.^[13] Sin embargo la formación de estas moléculas depende de una atmósfera reductora y dado que la atmósfera posterior a la formación del núcleo terrestre era neutra y oxidada (predominaban el CO₂, H₂O y N₂), se propuso que la tierra sufrió un impacto por un meteoro denominado *Moneta*, que no era tan grande como para causar una alteración a nivel del núcleo y el manto, pero su tamaño sí era suficiente para tener un núcleo de hierro el cual volvió a la atmósfera reductora y por ende apta para la producción de los precursores del ARN. El hierro proveniente de dicho impacto al entrar en contacto con el agua produjo dihidrógeno (H₂) y el CO₂ lo redujo a CO y CH₄ y el N₂ a NH₃.^[14] Aunque la hipótesis de Moneta es controversial resulta útil para explicar la presencia de hierro y metales siderófilos en la corteza de la tierra; ya que durante la formación del núcleo éste debió absorber dichos materiales.^[15]

Síntesis abiótica de la ribosa

La reacción de la formosa (Figura 1) es la polimerización del formaldehído y es considerada la vía más plausible que en un entorno prebiótico pudo dar origen a la ribosa y otros azúcares simples. Esta ocurre en una solución básica en presencia de hidróxido de calcio. La reacción empieza con la dimerización del formaldehído para producir glicolaldehído, la única diosa posible, sin embargo el mecanismo de esta reacción es incierto. El glicolaldehído se condensa con formaldehído dando lugar al gliceraldehído, este se isomeriza a dihidroxiacetona, que al reaccionar con formaldehído produce tetrolusa la cual se isomeriza a aldótetrosa y en presencia de formaldehído la reacción seguirá hacia azúcares de más de 5 carbonos. La reacción retro-aldólica de la aldótetrosa da como resultado dos moléculas de glicolaldehído, permitiendo que se forme un ciclo autocatalítico, incluso este permite que ocurra la dimerización del formaldehído. No obstante, tras considerar que para llevar a cabo la reacción se necesitan concentraciones muy altas de formaldehído, sumado a que en la mezcla de pentosas obtenida la proporción de ribosa es muy baja y que además en solución acuosa y en presencia de muchos otros reactantes el formaldehído fácilmente formará parte de otras reacciones siendo la más probable la reacción de Cannizzaro en la que se forma metanol y ácido fórmico, han llevado a replantear que la reacción de la formosa fuese posible en un ambiente abiótico.^[16]

En el campo de la química abiótica los minerales han sido de gran interés, ya que pudieron servir como reservorio de compuestos inestables, estabilizando y concentrándolos para su posterior uso. Dicho concepto se ha propuesto como solución a los problemas relacionados con los productos de la reacción de la formosa. Así para estabilizar los aldehídos, el SO₂ proveniente de los volcanes, reacciona de forma reversible con los aldehídos para dar hidroximetanosulfonato (HMS), que se cristaliza en una evaporita. El HMS al disolverse libera lentamente los aldehídos en una mezcla de carbohidratos en evolución, de manera que los

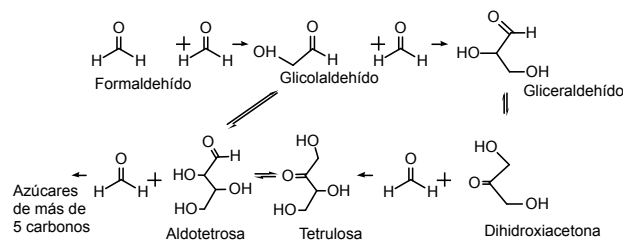


Figura 1. Reacción de la formosa.

aldehídos no lleguen a niveles donde predomine la reacción de Cannizzaro. Para la baja cantidad de ribosa obtenida a partir de la reacción de la formosa se ha propuesto como solución la adición de boro, pues este al formar un complejo estable con la ribosa permite concentrarla para su uso posterior. Otra propiedad ampliamente estudiada de los minerales es la de facilitar ciertas reacciones. Por ejemplo se ha registrado que los borofosfatos como la limburgita posibilitan la fosforilación de nucleósidos de una forma regio específica en su grupo 5'-hidroxilo o como la piritita que al contener sulfuro de hierro (III) facilita reacciones redox, un punto a favor de esta hipótesis es la presencia de hierro y azufre en algunas de las enzimas usadas por los organismos vivos actuales.^[15,17]

Las limitaciones de la reacción de la formosa relacionadas con el uso del formaldehído como precursor llevó a que se propusiera como alternativa a la síntesis de azúcares simples, el "escenario del glioxilato" (Figura 2A), en el cual en vez de formaldehído se empieza con glioxilato y su dímero, el dihidroxifumarato (DHF), que en un medio acuoso en presencia de distintos aldehídos forma cetosas y azúcares ácidos con configuraciones lineales, así a partir de DHF y gliceraldehído se obtiene ribulosa y xilulosa en proporciones similares con un buen rendimiento químico. La ribulosa y xilulosa se pueden

convertir en ribosa, arabinosa y xilosa.^[16] Se ha planteado que el glioxilato fue el resultado de una reacción fotoquímica del acetileno en un medio acuoso,^[18] un producto de la hidrólisis del dímero de HCN^[19] o de una reacción de transaminación entre el formaldehído y la glicina.^[20] En cuanto a la dimerización del glioxilato para producir DHF se ha planteado que es mediada por HCN, al tratar de demostrar esta hipótesis experimentalmente se reportó la formación de tartratos, productos de la reducción del DHF. Se propuso que la reducción del DHF fue por una reacción de Cannizzaro cruzada en el que el aducto de hidróxido de glioxilato transfiere un hidruro al carbonilo de la forma ceto del DHF o una reacción aldólica entre el DHF y el glioxilato que da lugar a un tricarboxilato de seis carbonos que puede sufrir una fragmentación promovida por el hidróxido y así formar tartrato (Figura 2B). La deshidratación del tartarato produce oxaloacetato y de su descarboxilación se obtiene piruvato lo que podría proporcionar una entrada al ciclo del ácido cítrico.^[21]

La formación abiótica de 2-desoxirribosa es polémica y hay muy pocos estudios al respecto. Se ha planteado que es el resultado de la reacción entre acetaldehído y gliceraldehído en presencia de óxido de calcio, una reducción de la ribosa mediada por cianhidrina (principalmente con CuCN)^[22] y ácido sulfhídrico, o de la hidrólisis de la 2'-desoxi-2-tiouridina

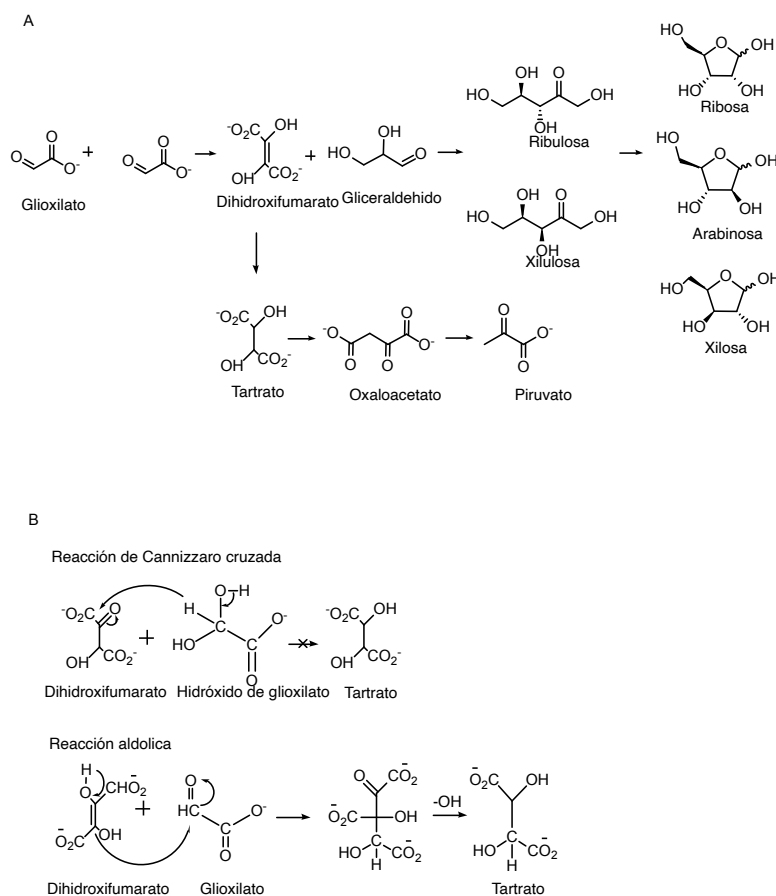


Figura 2. A: Formación de azúcares y piruvato en el "escenario del glioxilato". B: Mecanismos propuestos de la reducción del dihidroxifumarato.

(reactante involucrado en una hipotética ruta para la síntesis abiótica de nucleósidos).^[23]

Los residuos de fosfato son una parte esencial de la columna vertebral del ARN y ADN. Sin embargo hay muchos interrogantes en cuanto a cómo se dio la fosforilación de los grupos hidroxilo del azúcar; por un lado no se ha establecido si se dio en la ribosa o cuando ya se había formado el nucleosido, por otro lado y según los mecanismos de reacción se sabe que el ácido fosfórico no reacciona fácilmente con un alcohol, y finalmente no se conoce en medio acuoso la abundancia y disponibilidad del fosfato en la tierra primitiva.^[24] Una discusión de las distintas teorías en torno al tema sería de gran interés para futuros artículos.

Generación de bases nitrogenadas

El primer modelo para la síntesis abiótica de purinas fue propuesto por Joan Oró, ocho años después del célebre experimento de Miller-Urey al mostrar que la adenina se forma a partir de una solución básica de HCN en un medio acuoso a temperaturas inferiores a 100 °C. Esta reacción ha sido de particular interés ya que se parte del HCN una molécula sencilla y realizable en un ambiente abiótico.^[25]

El mecanismo propuesto consiste en la dimerización, trimerización y tetramerización del HCN que da lugar a derivados del imidazol (Figura 3), los cuales al reaccionar con compuestos carbonados dan lugar a distintas purinas. Así el aminomalonitrilo (AMN, trímero del HCN) al reaccionar con formamida forma 4-aminoimidazol-5-carbonitrilo (AICN), el cual se obtiene también por la fotoisomerización del diaminomaleonitrilo (DAMN, tetrámero del HCN).^[26] El AICN en presencia de formamida (el cual se obtiene a partir de NH₃ y cianamida) produce guanina. En cuanto a la adenina, esta es el resultado de la adición de HCN al

4-aminoimidazol-5-carboxamida (AICA), esta es producto de la hidrólisis del AICN.^[27]

Una alternativa para la síntesis abiótica de purinas a partir de la polimerización del HCN es por medio de la formamida, producto de la hidrólisis del HCN, en la cual se obtiene adenina a partir de dos moléculas de formamida y tres de HCN.^[28] La formamida últimamente ha sido ampliamente estudiada pues se ha registrado como esta en presencia de distintos minerales que facilitan reacciones redox forma citosina, la cual una vez formada se hidroliza a uracilo, y por medio de una serie de complejas reacciones en presencia de óxido de titanio se produce timina a partir de uracilo.^[29]

En cuanto a las pirimidinas las rutas abióticas más estudiadas son las relacionadas con el cianoacetileno, siendo su condensación con urea la primera teoría de formación abiótica de citosina (Figura 4A).^[30] Al poco tiempo se propuso una variante (Figura 4B) en la que el cianoacetileno en una solución básica reacciona con dos moléculas de cianato para producir *cis* y *trans*-cianovinilurea pero dado el pH del medio estarán en forma aniónica y los isómeros eventualmente alcanzan un equilibrio en donde el isómero *cis* es el que se cicla a citosina, cuya hidrólisis da lugar al uracilo y la metilación de este produce timina.^[31]

Si las tres rutas explicadas anteriormente tuvieron relevancia abiótica, apoyaría la hipótesis de que hubieron reacciones sucediendo en distintos ambientes que eventualmente confluyeron. Pues mientras las reacciones que involucran al cianoacetileno y a la formamida requieren de una alta temperatura similar a las reportadas en fumarolas hidrotermales, la oligomerización del HCN requiere de bajas temperaturas para que se puedan alcanzar concentraciones suficientes de HCN que posibiliten su polimerización, por eso algunos autores sugieren que partes de la tierra tuvieron que estar congeladas en el periodo en que aparece la vida.^[10,16,32,33]

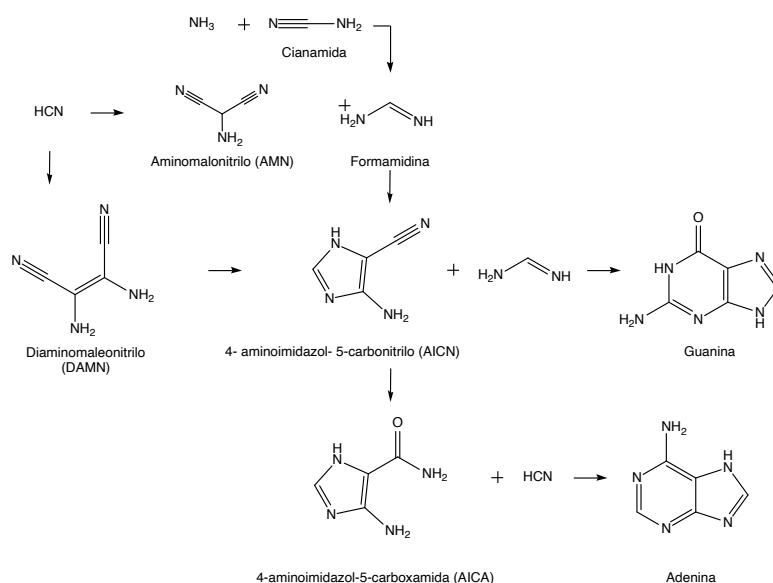


Figura 3. Síntesis de purinas a partir de la polimerización del HCN.

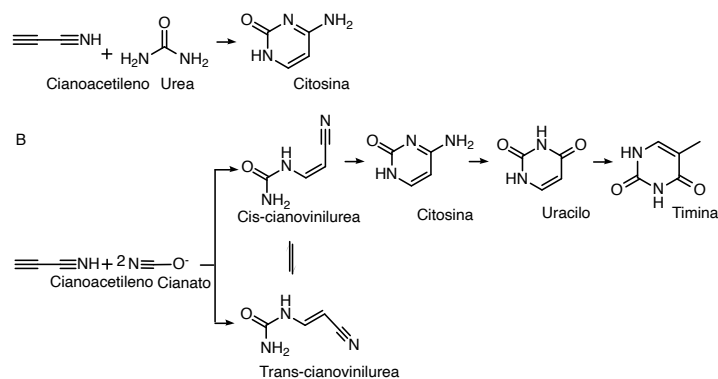


Figura 4. Síntesis de pirimidinas a partir de cianoacetileno.

Síntesis de nucleósidos y nucleótidos

La primera aproximación para la formación de nucleósidos es la que se conoce como lineal o directa y consiste en la obtención por separado de la ribosa y las bases nitrogenadas para luego unirlos. Sin embargo se ha demostrado que la síntesis directa de nucleósidos no es conveniente porque en la purinas el enlace glucosídico se forma principalmente en el N-6 y no en el N-9 de la adenina y no se forma en las pirimidinas.^[16] Lo anterior ocurre porque la probabilidad de que se forme un enlace glucosídico depende de la disponibilidad de pares electrónicos en una base nitrogenada nucleófila para donar a un azúcar electrófilo; se habla entonces de nucleófilos monovalentes cuando hay un par de electrones disponibles para donar y de nucleófilos divalentes cuando hay dos pares de electrones para donar. El par de electrones libres de N-9 en las purinas y

de N-1 para las pirimidinas pueden atacar al aldehído de la ribosa y así formar un hemiaminal intermediario para la formación de una imina intermediaria en el sitio donde se localizará el enlace glucosídico. La imina sería inestable pues el par electrónico del nitrógeno hemiaminal está deslocalizado en todo el sistema aromático de las purinas y pirimidinas, así el par electrónico no estará disponible para donar y formar el doble enlace de la imina (Figura 5A y B). En cambio si el ataque nucleofílico lo inicia el N-6 de la adenina entonces la imina intermediaria es relativamente estable, pues aunque el par electrónico de N-6 puede estar deslocalizado en el anillo de purina el átomo de nitrógeno retiene una densidad electrónica suficiente para formar la imina intermediaria con el aldehído del azúcar. Así la adenina actúa como un nucleófilo divalente en cuanto a que tiene la capacidad de formar un doble enlace con un electrófilo. En la ciclación del azúcar un grupo hidroxilo

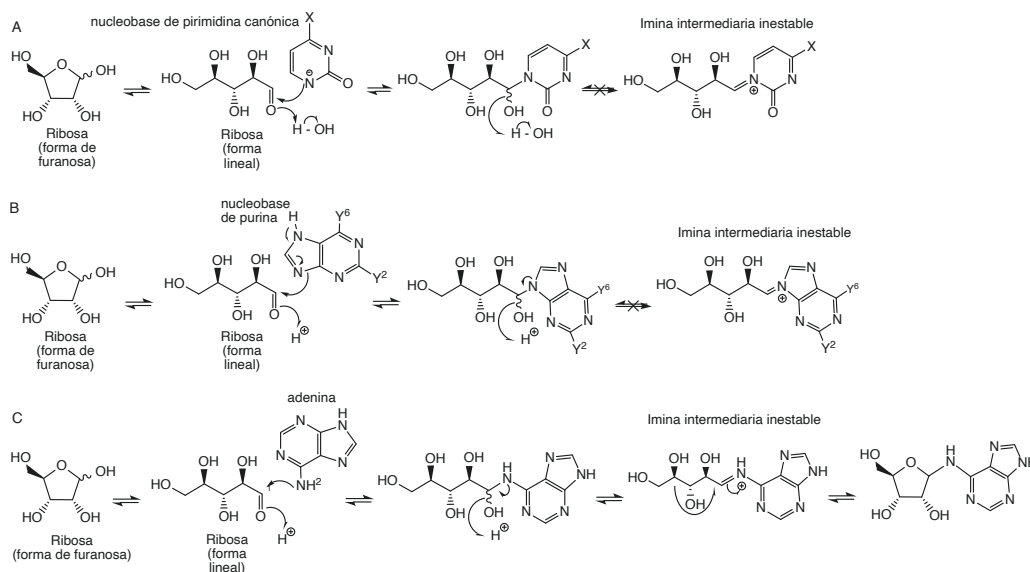


Figura 5. A: Formación del enlace glucosídico en las pirimidinas (X = OH, uracilo; X = NH₂ = citosina) B: Formación del enlace glucosídico para las purinas (Y² = NH₂, Y⁶ = OH, guanina; Y² = H, Y⁶ = NH₂, adenina) en N-9 C: Formación del enlace glucosídico de la adenina en N-6.

reacciona con el carbono de la imina obteniéndose así el enlace glucosídico (Figura 5C).^[34]

Las múltiples limitaciones de la aproximación directa llevó a que se planteara una aproximación indirecta para la síntesis de nucleósidos/nucleótidos que toman como modelo las rutas de biosíntesis actuales donde la base nitrogenada se forma sobre el azúcar y así eludir la dificultad que implica la formación del enlace glucosídico.^[16] Acá el primer mecanismo propuesto consistió en la obtención de riboamino-oxazolina a partir de cianamida y D-ribosa-5-fosfato (Figura 6). La riboamino-oxazolina en presencia de cianoacetileno se convierte en ácido alfa-5'-citidílico. Si en la misma reacción en vez de D-ribosa-5-fosfato se usa D-ribosa o D-arabinosa se forma alfa-citidina y beta-arabinosilcitosina respectivamente y la fotoisomerización de estos y la hidrólisis del ácido alfa-5'-citidílico dan beta-citidina.^[35] Las amino-oxazolinas productos de la reacción entre la D-ribosa ya sea con cianamida o cianoacetileno, han sido objeto de estudio y experimentación con el objetivo de establecer rutas alternas de síntesis de nucleótidos. Con el pasar del tiempo dichas investigaciones culminaron en lo que hoy se conoce como el protometabolismo cianosulfídico de Sutherland. Las distintas reacciones que componen este protometabolismo permiten la síntesis de aminoácidos, nucleótidos y precursores lipídicos, lo que implicaría que en un ambiente abiótico reacciones sucediendo simultáneamente permitieran la formación de los precursores de las actuales biomoléculas de tal forma que pudieran interactuar y favorecer una evolución química.^[36,37] Un abordaje completo de este protometabolismo se sale del alcance de la presente revisión.

Respecto a la síntesis de desoxirribonucleósidos han habido muy pocos estudios al respecto. Recientemente Xu *et al.* postularon una vía que conduce a una mezcla de desoxiadenosina, desoxiinosina, citidina y uridina (Figura 7). La vía comienza con la reacción entre la ribo amino-oxacilina con cianoacetileno para producir alfa anhidro-citidina, cuya tiólisis en formamida da lugar a alfa-2-tiocitidina, la cual sufre una anomerización mediada por radiación UV a 2-tiocitidina que se hidroliza a citidina y uridina. Una alternativa es que la

alfa-2-tiocitidina se hidrolice a alfa-2-tiouridina y esta se cicla rápidamente a anhidrouridina. La alfa anhidro-citidina y la anhidro-uridina son donantes de glicosilo ideales porque: sus azúcares al estar en forma de furanosa no formara nucleósidos de piranosilo y sus transglicosilaciones proporcionarían beta-anómeros, obteniendo así la estequiometría correcta del C-1 de todos los desoxirribonucleósidos actuales.^[38]

La transglicosilación entre la alfa-anhidro-citidina o la anhidro-uridina con la 8-mercaptoadenina produce N-9-8,2'-anhidro-tioadenosina y N-7-8,2'-anhidro-tioadenosina (tioanhidropurinas); sus fotorreducciones (ya sea con el bisulfito o el ácido sulfhídrico como agente reductor) darán lugar a los desoxirribonucleósidos de purinas. La 8-mercaptoadenina se plantea que es el resultado de la reacción entre 4,5,6-triamopirimidina (producto de la hidrólisis de la adenina) con tiocianato (base conjugada del ácido tiocianico) o tiourea (formado a partir de ácido sulfhídrico y cianato). Lo interesante de la fotorreducción de las tioanhidropurinas es la regioselectividad reportada, al demostrar una obtención mayor de N-9 que de N-7 desoxiadenosina. Esto porque la N-7 desoxiadenosina se deriva de N-7-8,2'-anhidro-tioadenosina mientras que la N-9 desoxiadenosina de N-9-8,2'-anhidro-tioadenosina y es que la fotoexcitación de dichas tioanhidropurinas conducen a productos intermedios que difieren en su estabilidad. La fotoexcitación de N-9-8,2'-anhidro-tioadenosina lleva a la ruptura del enlace C2'-S y posterior generación de 8-mercapto-desoxiadenosina, cuya lisis de su enlace C8-S ya sea por radiación UV o por la presencia de ácido nitroso, lo convierte en N-9 desoxiadenosina; en cambio la fotoexcitación de la N-7-8,2'-anhidro-tioadenosina lleva a la ruptura del enlace N7-C8 o del doble enlace C8-N9 lo que genera un compuesto que muy probablemente se degrade antes que se de la reducción del enlace C2'-S. La desoxiinosina se obtiene a partir de la hidrólisis desaminativa de la desoxiadenina, proceso que ocurre espontáneamente de forma muy lenta en los ácidos nucleicos y es acelerada por el ácido nitroso.^[38]

A día de hoy los mecanismos de síntesis de nucleótidos siguen siendo temas de discusión. Ya teniendo un panorama

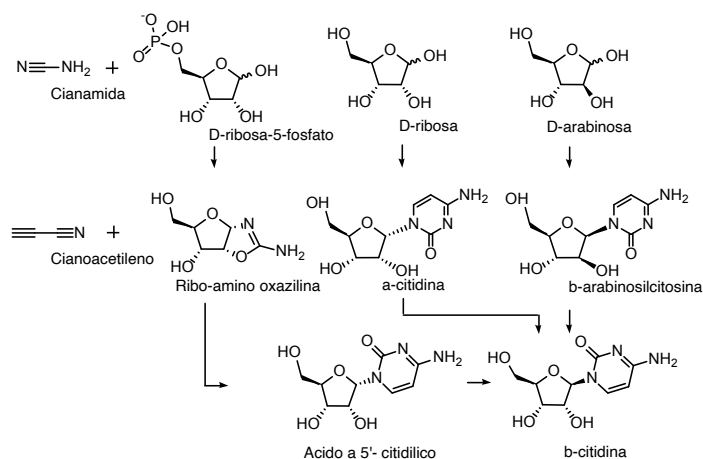


Figura 6. Síntesis de citidina por medio de riboamino-oxazolinas

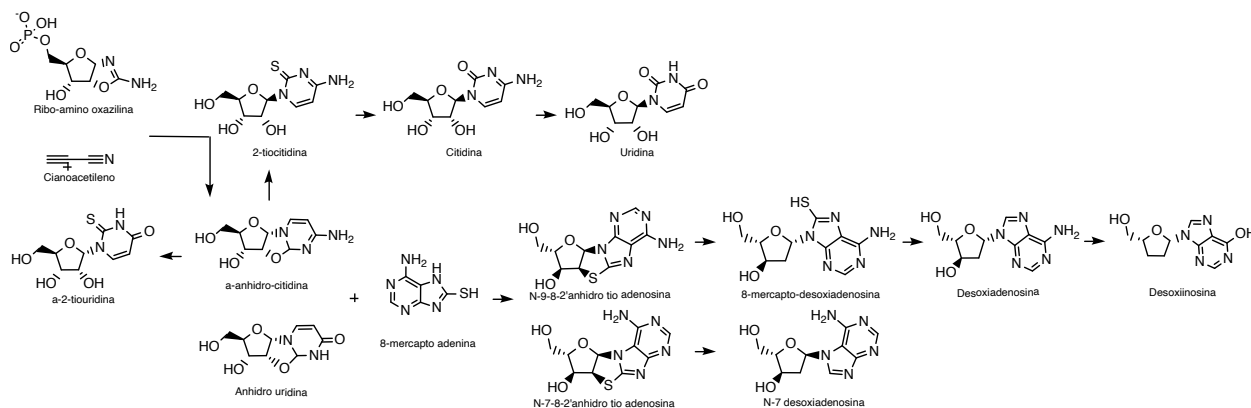


Figura 7. Obtención de desoxiribonucleosidos de purinas y ribonucleosidos de pirimidinas propuesta por Xu et al.

general de las principales hipótesis sobre la síntesis abiótica de nucleósidos y nucleótidos, la siguiente pregunta es cómo estos se pueden polimerizar para formar cadenas de ARN y ADN.

Surgimiento del ARN y ADN

El descubrimiento en 1980 de ARN con actividad catalítica (ribozimas) y posteriormente la demostración de que bajo ciertas condiciones el ARN puede catalizar su propia síntesis, dieron las bases para teorizar el “mundo de ARN” en la que se plantea que el ARN sirvió de portador de la información y catalizador antes que el ADN y las enzimas respectivamente.^[39]

Esta teoría sugiere que las primeras moléculas de ARN surgieron de la polimerización de nucleótidos generados en un entorno abiótico.^[40] La densidad de carga negativa dada por los residuos de fosfato de la columna vertebral del ARN permite una complementariedad electrostática con los aminoácidos catiónicos.^[41] Por eso se piensa que el ARN tuvo la capacidad de formar complejos con aminoácidos para que estos sean modificados por grupos reactivos con el fin de promover su condensación y obtener así péptidos.^[17]

Con el tiempo estos péptidos fueron aumentando en complejidad y desarrollaron estructuras terciarias que les permitieron tener actividades catalíticas; su diversificación permitió que aumentaran el número de las posibles reacciones que pueden llevar a cabo. Además el hecho que los péptidos tuvieran mayor estabilidad en su estructura química, mayor grado de selectividad de sustratos y productos en las reacciones que median y una menor velocidad de reacción respecto al ARN permitieron que finalmente los péptidos lo reemplazaran como catalizador. La continua complejización de estas moléculas daría origen a las enzimas de hoy día.^[17] Un punto a considerar de esta hipótesis es que se desconoce la disponibilidad e identidad de los aminoácidos catiónicos que formaron complejos con los ácidos nucleicos.^[41]

Hasta la fecha no se ha publicado un mecanismo abiótico plausible para la formación y posterior oligomerización del ARN,^[42] lo que llevó al planteamiento que el ARN no pudo surgir directamente de manera abiótica, sino que es

producto de la evolución química y es así como se propone que a partir de moléculas más sencillas se formó un análogo del ARN más simple denominado “proto-ARN” que sirvió de precursor al “mundo del ARN”. El proto-ARN tuvo que tener cierta afinidad química con el ARN actual para facilitar la transición entre uno y otro. Así el polímero encargado del almacenamiento de la información biológica ha presentado cambios en su estructura desde su aparición, siendo el ARN un punto intermedio de un continuo de polímeros y el ADN el miembro más reciente.^[43]

Un punto a favor de esta teoría son los hallazgos de rutas abióticas plausibles para la síntesis de bases nitrogenadas no canónicas y cabe destacar que muchas de estas se comportan como nucleófilos divalentes por lo que su condensación con la ribosa y otros azúcares es cinéticamente favorable, mientras que las bases nitrogenadas canónicas al actuar como nucleófilos monovalentes su condensación con la ribosa, en la posición canónica del enlace glucosídico es cinéticamente desfavorable.^[34]

Las bases nitrogenadas no canónicas como la melamina y el ácido barbitúrico forman enlaces glucosídicos fácilmente con la ribosa en un medio acuoso, incluso tienen una mayor propensión a formar puentes de hidrógeno a manera de pares de bases de Watson-Crick que las bases nitrogenadas canónicas.^[44] El par melamina-ácido barbitúrico es aproximadamente isoestructural con el par adenina-uracilo. Por ende se ha hipotetizado que las primeras formas de vida usaron bases nitrogenadas similares a la melamina y el ácido barbitúrico como los nucleótidos del proto-ARN y a medida en que la vida se fue complejizando la facilidad para el autoensamblaje pasó a un segundo plano y las bases nitrogenadas canónicas fueron más apropiadas para los requerimientos de esa vida emergente reemplazando así a las bases nitrogenadas no canónicas.^[34]

Se piensa que esta transición fue favorecida porque los nucleótidos formados a partir de bases nitrogenadas no canónicas son cinéticamente inestables, por lo tanto los ácidos nucleicos formados a partir de nucleótidos no canónicos perderían ocasionalmente bases por lo que ocurrirían mutaciones. Mientras que los nucleótidos formados a partir de bases nitrogenadas canónicas son cinéticamente más estables y dado que se trata de la molécula encargada del

almacenamiento de la información biológica esto ofrecería una ventaja selectiva.^[45]

La única forma en la que se da una glucosilación entre una base nitrogenada nucleófila monovalente con un azúcar electrófilo es que este se encuentre en su forma cíclica, pues de esta manera no se forma la imina intermediaria. Sin embargo para que se de dicho enlace en un medio acuoso el azúcar debe tener un fosfato unido, en el caso de la ribosa en C-1. Por ende es posible que la aparición de los nucleótidos canónicos coincida con el surgimiento de un metabolismo temprano que forme ribosa 1-fosfato, facilitando así la síntesis de nucleótidos usando bases nitrogenadas canónicas.^[34]

El ADN en comparación con el ARN es una molécula mas estable porque es mas resistente a la hidrólisis ya que sus enlaces fosfodiéster no tienen el grupo 2-OH de la ribosa, además la presencia de timina en lugar del uracilo mejora la estabilidad de la información biológica almacenada ya que la desaminación espontánea de la citosina a uracilo ocurre mucho mas rápido que las desaminaciones de otras purinas y pirimidinas.^[46] Cuando la citosina se desamina a uracilo queda un par uracilo-guanina erróneo. Si esto no se repara, la replicación del par uracilo-guanina resultará en un par uracilo-adenina (posición que debería ser ocupada por una guanina) y citosina-guanina, alterando el mensaje codificado en esa sección de ADN. Identificar si el uracilo debía estar ahí, en caso de que este unido a una adenina o si es el resultado de una citosina desaminada y esta unida a una guanina sería muy difícil antes de la llegada de la timina.^[47] Como explica Békési et al. la solución para dicho problema fue la evolución de un mecanismo en que los uracilos "correctos" unidos a la adenina fueran marcados con un grupo metilo, lo que da lugar a la timina, así la detección de un uracilo resultante de la desaminación de una citosina es mas sencillo. Por lo tanto si se encuentra un uracilo, se corta y se repara, pero si encuentra a un uracilo con un grupo metilo (una timina), se deja. Ya con el tiempo la timina se convirtió en el estándar en vez de uracilo. Esto sugiere que primero surgió la desoxirribosa y luego la timina.^[48]

En el caso del ARN probablemente no hubo una presión evolutiva para reemplazar el uracilo por timina porque este al no almacenar información genética a largo plazo, la desaminación de la citosina en el ARN no representaría un problema mayor para la célula. Sin embargo surge la pregunta de porqué simplemente no se reemplazo la citosina; si bien no hay una respuesta definitiva una posibilidad es que la citosina fuera lo que Francis Crick llamo como un "accidente congelado", donde una característica en la que se construyen otras, se vuelve tan fundamental para el funcionamiento de la "maquina" que no puede ser sustituido en la evolución, incluso si hay una alternativa mejor, pues todas las características que se construyen sobre la central tendrían que ser cambiadas, por ende la característica central queda "congelada".^[47]

Así la forma actual del ADN con la presencia de la desoxirribosa y la timina, terminó siendo la molécula de la herencia dada la ventaja selectiva que trajo la estabilidad con el tiempo y con ello la memoria para retener los aciertos del pasado.^[46] El ADN apareció al final de un largo proceso evolutivo que fue progresivamente mejorando y estabilizando la memoria encar-

gada de conducir el metabolismo. Se piensa que el hecho de que la replicación del ADN comience con un primer de ARN y con primers de ARNt en la transcripción reversa de ciertos virus son remanentes de esos genomas de ARN.^[49]

En el marco de la teoría del "mundo de ARN" una de las hipótesis acerca del surgimiento de los genomas de ADN más difundida es que eventualmente surgiera una ribozima similar a la transcriptasa reversa que copiara cortos segmentos de ARN como molde en una cadena de ADN complementaria. Por lo que se teoriza que LUCA replicó su genoma con un ciclo de replicación similar al de un retrovirus. La estabilidad y la estructura regular del ADN permitió una replicación más precisa de genomas cada vez más largos.^[50]

Es posible que en esta transición de un "mundo de ARN" a uno de ADN en la reserva genética coexistieran pequeños segmentos de ARN y ADN y hubiera un intermedio "mundo de ARN-ADN quimérico", donde una mezcla heterogénea de ARN-ADN coevoluciona a manera de secuencias de ARDN hacia RNA y ADN homogéneo de forma simultánea.^[51] Esta postura es apoyada por el reciente trabajo de Xu *et al.* al demostrar una cadena de reacciones que producen de manera simultánea y en proporciones similares citidina, uridina, desoxiadenosina y desoxiinosina, nucleósidos que pueden formar pares de bases, por ende constituyendo un alfabeto completo que pudo codificar información biológica en ese "mundo de ARN-ADN".^[38]

Como ya se ha mencionado la concentración de reactivos y productos en un mismo ambiente condujeron a la generación de compuestos orgánicos, por tanto se propone que LUCA fue una "roca porosa" que generaba moléculas complejas. Esto implica que la competición por los sustratos disponibles en un compartimiento llevó a que distintos compuestos actuaran como una unidad que propicie la auto-suficiencia y en última instancia una existencia autónoma, favoreciendo su supervivencia a largo plazo fuera de esa "roca porosa". Además en un entorno donde abunda la proliferación, la capacidad de reproducir todo el contenido de una célula autónoma, concedería una importante ventaja selectiva. Sin embargo la aparición de una célula con dichas características era improbable antes del surgimiento de genomas de ADN, ya que la inestabilidad de un genoma de ARN implica una menor capacidad de almacenamiento de la información que se estima es insuficiente a la requerida para codificar: el gran número de proteínas requeridas para la formación de lípidos y una membrana semipermeable, las proteínas y coenzimas necesarias para el metabolismo celular y toda la maquinaria que demanda una división celular precisa.^[50]

Y ya con el ADN, como lo enuncia Richard Dawkins: "lo que se magnifica en el mundo viviente es la supervivencia del ADN (...) El ADN es, sin más. Y nosotros bailamos al son de su música".^[52]

Conclusiones

La síntesis abiótica del ARN y ADN y de sus elementos constitutivos siguen siendo preguntas abiertas. La falta de conocimiento sobre el ambiente de la tierra primitiva y de

fósiles químicos de ese entonces que ayuden a dilucidar las reacciones que dieron origen a las primeras moléculas auto-replicantes hacen que dichas aproximaciones se basen en presunciones teóricas de reactivos y la ausencia de enzimas implica la viabilidad de muchos desenlaces por lo que la cantidad de producto obtenido de estas reacciones es desconocido.^[10] Y dada la incertidumbre, puede que una o varias reacciones y escenarios presentados a lo largo del artículo sean plausibles porque cada una tiene puntos que pudieron ser de gran relevancia abiótica. Si bien se han hecho grandes avances, un mejor entendimiento de las propiedades geoquímicas de la tierra del precámbrico será crucial para el desarrollo de modelos plausibles sobre el origen del ARN Y ADN.

Bibliografía

- [1] M. Paecht-Horowitz, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1973**, 12, 349-438.
- [2] M. H. Saier, *J. Bacteriol.* **2019**, 201, 1-12.
- [3] D. J. Ritson, C. Battilocchio, S. V. Ley, J. D. Sutherland, *Nat. Commun.* **2018**, 9.
- [4] L. E. Orgel, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* **2004**, 39, 99-123.
- [5] M. D. Cantine, G. P. Fournier, *Origins Life Evol. Biospheres.* **2018**, 48, 35-54.
- [6] N. Kitadai, S. Maruyama, *Geosci. Front.* **2018**, 9, 1117-1153.
- [7] R. Pascal, A. Pross, J. D. Sutherland, *Open Biol.* **2013**, 3.
- [8] K. Michaelian, *Heliyon* **2017**, 3.
- [9] L. Delaye, A. Lazcano, *Phys. Life Rev.* **2005**, 2, 47-64.
- [10] L. Wu, J. D. Sutherland, *Emerging Top. Life Sci.* **2019**, 3, 459-468.
- [11] B. Markert, S. Fränzle, S. Wüschmann en *Chemical Evolution: The Biological System of the Elements*, B. Markert, S. Fränzle, S. Wüschmann (eds.), Springer, **2015**, pp. 1-62.
- [12] R. Krishnamurthy, *Nat. Commun.* **2018**, 9.
- [13] M. Neveu, H. J. Kim, S. A. Benner, *Astrobiology* **2013**, 13, 391-403.
- [14] S. A. Benner, E. A. Bell, E. Biondi, R. Brassler, T. Carell, H. Kim, S. J. Mojzsis, A. Omran, M. A. Pasek, D. Trail, *ChemSystem-sChem*, **2019**, 2.
- [15] S. A. Benner, H. Kim, E. Biondi, en *Prebiotic Chemistry and Chemical Evolution of Nucleic Acids*, C. Menor-Salván (ed), Springer, 2018, pp. 31-83.
- [16] M. Yadav, R. Kumar, R. Krishnamurthy, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)*, **2020**, 120, 4766-4805.
- [17] A. Kirschning, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 6242-6269.
- [18] C. Menor-Salván, M. R. Marín-Yaseli, *Chem. - Eur. J.* **2013**, 19, 6488-6497.
- [19] M. R. Marín-Yaseli, E. González-Toril, C. Mompeán, M. Ruiz-Bermejo, *Chem. - Eur. J.* **2016**, 22, 12785-12799.
- [20] F. S. Mohammed, K. Chen, M. Mojica, M. Conley, J. W. Napoline, C. Butch, P. Pollet, R. Krishnamurthy, C. L. Liotta, *Synlett* **2017**, 28, 93-97.
- [21] C. Butch, E. D. Cope, P. Pollet, L. Gelbaum, R. Krishnamurthy, C. L. Liotta, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11846-11846.
- [22] D. J. Ritson, J. D. Sutherland, *J. Mol. Evol.* **2014**, 78, 245-250.
- [23] J. Xu, N. J. Green, C. Gibard, R. Krishnamurthy, J. D. Sutherland, *Nat. Chem.* **2019**, 11, 457-462.
- [24] Z. Liu, J. C. Rossi, R. Pascal, *Life* **2019**, 9, 1-16.
- [25] J. Oró, A. P. Kimball, *Arch. Biochem. Biophys.* **1961**, 94, 217-227.
- [26] J. P. Ferris, L. E. Orgel, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3829-3831.
- [27] R. A. Sanchez, J. P. Ferris, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1968**, 38, 121-128.
- [28] H. Yamada, M. Hirobe, K. Higashiyama, H. Takahashi, K. T. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 19, 4039-4042.
- [29] R. Saladino, C. Crestini, S. Pino, G. Costanzo, E. Di Mauro, *Phys. Life Rev.* **2012**, 9, 84-104.
- [30] R. A. Sanchez, J. P. Ferris, L. E. Orgel, *Science* **1966**, 154, 784-785.
- [31] J. P. Ferris, R. A. Sanchez, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1968**, 33, 693-704.
- [32] H. J. Cleaves, en *Prebiotic Chemistry and Chemical Evolution of Nucleic Acids*, C. Menor-Salván (ed), Springer, **2018**, pp. 1-19.
- [33] C. Menor-Salván, M. R. Marín-Yaseli, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 5404-5415.
- [34] D. M. Fialho, T. P. Roche, N. V. Hud, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2020**, 120, 4806-4830.
- [35] R. A. Sanchez, L. E. Orgel, *J. Mol. Biol.* **1970**, 47, 531-543.
- [36] B. H. Patel, C. Percivalle, D. J. Ritson, C. D. Duffy, J. D. Sutherland, *Nat. Chem.* **2015**, 7, 301-307.
- [37] J. D. Sutherland, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2016**, 55, 104-121.
- [38] J. Xu, V. Chmela, N. J. Green, D. A. Russell, M. J. Janicki, R. W. Góra, R. Szabla, A. D. Bond, J. D. Sutherland, *Nature* **2020**, 582, 60-66.
- [39] W. Gilbert, *Nature* vol. **1986**, 319.
- [40] M. P. Robertson, G. F. Joyce, *Cold Spring Harbor Perspect. Biol.* **2012**, 4.
- [41] M. Frenkel-Pinter, M. Samanta, G. Ashkenasy, L. J. Leman, *Chem. Rev. (Washington, DC, U. S.)* **2020**, 120, 4707-4765.
- [42] B. J. Cafferty, D. M. Fialho, N. V. Hud en *Prebiotic Chemistry and Chemical Evolution of Nucleic Acid*, C. Menor-Salván (ed), Springer, 2018, pp. 143-174.
- [43] N. V. Hud, B. J. Cafferty, R. Krishnamurthy, L. D. Williams, *Chem. Biol. (Oxford, U. K.)* **2013**, 20, 466-474.
- [44] C. Li, B. J. Cafferty, S. C. Karunakaran, G. B. Schuster, N. V. Hud, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, 18, 20091-20096.
- [45] A. C. Rios, Y. Tor, *Isr. J. Chem.* **2013**, 53, 469-483.
- [46] A. Lazcano, R. Guerrero, L. Margulis, J. Oró, *J. Mol. Evol.* **1988**, 27, 283-290.
- [47] A. Poole, D. Penny, B. M. Sjöberg, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **2001**, 2, 147-151.
- [48] A. Békési, B. Vértessy, *Sci. Sch.* **2011**, 18, 27-31.
- [49] P. Lubrano, A. Danchin, C. G. Acevedo-Rocha en *Minimal Cells: Design, Construction, Biotechnological Applications*, A. R. Lara, G. Gosset (eds), Springer, Cham, **2019**, pp. 177-210.
- [50] E. V. Koonin, W. Martin, *W. Trends Genet.* **2005**, 21, 647-654.
- [51] S. Bhowmik, R. Krishnamurthy, *Nat. Chem.* **2019**, 11, 1009-1018.
- [52] R. Dawkins, en *River out of Eden*, Weidenfeld & Nicholson, London, 1995 pp. 133.