" La piedra que desecharon los arquitectos es hoy la piedra angular "

Salmos, 118, 22.

AGRADECIMIENTOS Y PRESENTACION DEL TEMA

Excmo. Sr. Director
Excma. Sra. y Excmos. Sres. Académicos
Señoras y Señores.

Me encuentro profundamente emocionado al ocupar el estrado de esta Real Academia de Farmacia del Instituto de España con el tan grato motivo de ser recibido como Académico de Número. Me faltarían palabras para expresar la alegría que me invade en estos momentos y que deriva del deseo de incorporarme de lleno a esta Institución de gloriosa raigambre científica a la que han pertenecido y pertenecen señeras personalidades de las vida científica española y extranjeras. Alegría también al sentirme partícipe, a partir de ahora de las dignas tareas de esta docta Corporación e impregnarme del espíritu de emulación que rebosan las Instituciones Académicas de nuestra nación.

Quiero manifestar aquí y ahora mi agradecimiento a todos los Excmos. Sres. Académicos de Número que han tenido la amabilidad de reconocer y refrendar con su voto mis modestos méritos, y de acogerme como un compañero más en el seno de esta Comunidad Científica. Especialmente expreso mi gratitud a la Excma. Sra. Dª Maria Cascales Angosto, y a los Excmos. Sres. D. Salvador Rivas Martínez y D. Domingo Espinós Pérez, quienes avalaron con su firma el escrito de presentación para aspirar a la elección como miembro de esta Real Academia, elección

que culmina en este acto solemne de recepción y toma de posesión y que se perpetuará, lo prometo, con una entera dedicación en los tiempos venideros. Igualmente doy las gracias al también Académico Excmo. Sr. D. Manuel Domínguez Carmona por la atención que me presta, contestándome a este discurso, lo que atribuyo no a merecimientos propios sino a la gran amistad y cariño que me profesa.

No quiero pasar por alto el dedicar un emotivo y entrañable recuerdo a aquellos mis profesores de la Universidad de Madrid donde realice mis estudios, muchos de ellos miembros de esta Academia y la mayoría desgraciadamente fallecidos. Ellos inculcaron en mi interés por los estudios y la vocación por la Ciencia, es decir, amor a la Verdad.

Deseo también manifestar públicamente mi reconocimiento a las muestras de aprecio de familiares, compañeros y amigos que me honran con su presencia en este recinto.

Voy a ocupar la vacante correspondiente a la medalla Nº41, de nueva creación según los Estatutos actualmente vigentes de esta Real Academia. No vengo a sustituir o reemplazar a ningún Académico fallecido, lo que me conforta y llena de gozo, al no tener que lamentar la triste ausencia de un compañero.

El tema que voy a exponer versa sobre "Moléculas y Materia viva". La elección del mismo deriva de mis investigaciones sobre distintos temas bioquímicos que sucesivamente fueron definiendo mi vocación científica.

La formación bioquímica adquirida en la Facultad de Farmacia de Madrid y la preparación que obtuve cuando en los años cincuenta realicé mis trabajos experimentales conducentes a mi Tesis Doctoral sobre determinados aspectos bioquímicos del crecimiento vegetal, leida y defendida en la mencionada Facultad de Farmacia me hicieron percibir claramente la importancia de la Enzimología en los estudios del metabolismo.

Estas investigaciones realizadas (1954-1956) bajo la dirección del profesor Flaig en el Institut für Biochemie des Bodens de Braunschweig (República Federal de Alemania) marcaron a mi vuelta a España mi trayectoria dentro del área de la Bioquímica, concretándome en el estudio de las enzimas, primero en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (C.S.I.C) y posteriormente en la Universidad.

Al final de la década de los 50 y comienzo de los 60 comencé a investigar sobre Enzimología en el C.S.I.C. bajo la dirección del ya fallecido Profesor Sols, a quien quiero rendir aquí un merecido tributo de admiración y aprecio por lo mucho que de él aprendí.

También he de añadir que en la década de los 60, trabajando igualmente en el C.S.I.C. con mi compañero y amigo el Prof. Losada con ocasión de los seminarios que se desarrollaban en el entonces recién creado Departamento de Bioquímica y Fisiología Celular del Centro de Investigaciones Biológicas de Madrid nos planteábamos a la fotosíntesis como una importante etapa de la evolución biológica y probablemente como una de las primeras de la aparición de los organismos vivos sobre la Tierra. Ello llevó a interesarnos por los estudios comparativos del metabolismo entre organismos fotosintéticos y no fotosintéticos, investigaciones que se continuaron tras mi incorporación a la Universidad (1971), experimentando también a nivel enzimático el metabolismo en diversas especies animales separadas en la escala evolutiva (moluscos, peces y mamiferos).

Los estudios comparativos sobre las propiedades de las quinasas de diverso origen, así como las investigaciones sobre el metabolismo de organismos fotosintéticos y no fotosintéticos, juntamente con las llevadas a cabo en animales me indujeron a una meditación prolongada y profunda acerca de las moléculas precursoras, constituyentes y responsables de la actividad de la materia viva, lo que podría significar "in extremis" lo relacionado con la aparición de la vida en nuestro Planeta.

En consecuencia me he sentido impulsado a reflexionar sobre el cómo, cuándo y por qué surgió la materia viva en esta Tierra, donde habitamos.

En este sentido nos podemos preguntar:

1. ¿Qué elementos químicos dieron origen a la materia viva?

2. ¿Qué moléculas sencillas pudieron ser precursoras del material biológico que hoy conocemos?

3. ¿Qué macromoléculas y cómo se ensamblaron entre si para que surgiera la actividad vital?

En resumen:

¿Como surgió la materia viva, es decir, esa compleja asociación de compuestos químicos que constituyen el mundo viviente?.

La contestación a estas preguntas constituye una ardua tarea, difícil, pero fascinante y sumamente atractiva.

1.- ELEMENTOS BIOGENESICOS Y MOLECULAS BIOLOGICAS

Introducción

La materia viva esta compuesta de un conjunto de sustancias que de por sí carecen de actividad vital, y que cumplen plenamente las leyes de la física y de la química aplicables a todos los materiales integrantes de este planeta.

Sin embargo esta materia viva posee unas determinadas características que no presentan los seres inanimados. Una propiedad muy específica de los organismos vivos es su alta y complicada organización. Poseen estructuras muy variadas y complejas; esto explica por qué los fenómenos de la vida son tan numerosos y diversos, lo que da lugar a la presencia de millones de especies diferentes. Por el contrario la materia inorgánica inanimada está formada por mezclas más o menos sencillas de compuestos relativamente simples, y producidos tal vez al azar.

Es muy importante destacar que la materia viva está compuesta de moléculas con funciones y fines específicos, lo que contribuye a la invariante regulación de sus estructuras gracias a la perfección del aparato teleonómico, maravillosamente racional y lógico y ampliamente adaptado al proyecto o fin para el que está diseñado: conservar y reproducir la norma estructural, sin contravenir las leyes de la física y de la química y sí, explotándolos en beneficio propio y en favor de su propia existencia. Para estos fines los organismos vivos tienen la capacidad de captar, transformar y utilizar la energía del entorno ya en forma de nutriente orgánico o de radiación luminosa. Todo esto permite a los organismos vivos construir y mantener su propia estructura molecular y funcional, constituida de un sistema de alta energía, capaz de realizar trabajos mecánicos de desplazamiento y transporte de productos a través de membranas, etc...

Las reacciones que los seres vivos realizan, nunca llegan al equilibrio, ni en su medio interno ni en su relación con el medio circundante. Los seres inorgánicos, no emplean energía en mantener su estructura y trabajo lo que hace que tiendan siempre a un estado de mayor degradación estadística lo que permite la consecución de su equilibrio con el entorno.

Sin embargo continuando con el tema que nos ocupa, el aspecto mas interesante de los seres vivos es su capacidad de reproducirse, es decir de crear y construir copias similares (idénticas) a ellos mismos, lo que constituye el "quid" fundamental del ser vivo y su razón de ser.

Es interesante considerar el que si los organismos vivos están constituidos de moléculas que son intrinsecamente "muertas" ¿cómo se explica que la materia viva se diferencie tan radicalmente de los materiales inorgánicos? y ¿por qué los organismos vivos parecen ser algo más que la suma de los constituyentes que los integran?.

Hace muchos años, en los albores de la Química Orgánica [anterior a 1828 (síntesis de la urea por Wöhler)] se atribuía la actividad vital de los organismos a una fuerza sobrenatural que provocaba y encauzaba las reacciones químicas responsables de la vida.

Lo importante de la Bioquímica actual es descifrar cómo los diferentes compuestos inanimados interaccionan entre sí para mantener y perpetuar el fenómeno vital.

Las moléculas de los seres vivos cumplen las leyes generales de la química, pero ejercen interacciones mutuas de acuerdo con un conjunto de principios que se pueden incluir en lo que podríamos llamar "la lógica molecular de la vida".

La Bioquímica actual trata en fin de escudriñar y esclarecer todo lo concerniente con el maravilloso mundo de la vida y de los organismos vivos. Trata de descifrar el "milagro de la vida".

En relación con lo anteriormente expuesto, los organismos están compuestos de moléculas en las que intervienen diversos elementos químicos que forman compuestos de una extraordinaria variedad, presentando muchos de ellos gran tamaño y complejidad. Incluso organismos tan simples como los *Mycoplasmas* o las bacterias están formados de un gran numero de moléculas diferentes. Una simple bacteria presenta hasta más de 5.000 moléculas distintas, con unas 3.000 diferentes especies moleculares de proteínas y unos 1.000 diferentes tipos de ácidos nucleícos, moléculas todas de gran tamaño y complejidad. Son las llamadas macromoléculas. En el hombre se han encontrado hasta 50.000 clases diferentes de proteínas, siendo poco verosímil que cualquier proteína bacteriana sea idéntica a alguna proteína humana, aunque algunas tengan funciones similares.

Hay que admitir que cada especie tenga su propia clase de proteínas y ácidos nucleícos.

Es conocido que existen aproximadamente unas 10 millones de especies distintas de organismos vivos, y se puede deducir que en todas las especies juntas pueden existir unos 10^{11} diferentes clases de proteínas y otras tantas moléculas de ácidos nucleícos. Labor imposible para un químico sería intentar aislar, identificar y sintetizar todas las moléculas diferentes de los diversos organismos vivos. Sin embargo existe una básica similaridad y simplicidad entre todas las moléculas biológicas, porque todas ellas están construidas de unas pocas unidades repetitivas, análogas en su estructura química, dispuestas en largas cadenas y cuyo numero oscila entre cincuenta y varios miles de unidades. Esto es aplicable tanto a los ácidos nucleícos, formados por solo cuatro nucleótidos distintos, como a las proteínas formadas por unidades aminoacídicas de veinte diferentes especies químicas. Estas unidades estructurales de ácidos nucleícos y proteínas son idénticas en todos las especies biológicas estudiadas, por lo que se puede hablar de una unidad bioquímica de construcción, lo que permite deducir que todos los organismos vivos descienden de un ancestro común. Los simples sillares estructurales de las macromoleculas cumplen unas características especiales. Cada uno de ellos desempeña más de una función en la célula viva. Los aminoácidos no sólo son piezas de construcción de las diferentes proteínas sino que sirven de precursores de hormonas y de otras clases de biomoléculas. Los nucleótidos además de ser componentes claves de los ácidos nucleícos actúan por sí mismos como coenzimas o moléculas energéticas. Así podemos concluir que en los organismos vivos no existen moléculas sin propiedades funcionales. Después de lo expuesto se puede sacar en conclusión lo siguiente:

1. Las biomoléculas presentan una sorprendente simplicidad.

2. Los organismos vivos parecen tener un ancestro común.

3. Los ácidos nucleícos y las proteínas parecen ser los responsables de la actividad de los organismos vivos.

4. En el aspecto funcional todas las moléculas biológicas son necesarias.

Desde el punto de vista termodinámico se puede afirmar que los seres vivos mantienen su compleja integridad sobre la base de captar

energía de su entorno y devolverla en forma más degradada. No obstante su manera de actuar en este sentido es muy diferente a las máquinas fabricadas por el hombre. Los sistemas que transportan la energía en los organismos vivientes están formados de moléculas orgánicas que no son capaces de resistir drásticas condiciones físicas o químicas. Se puede asegurar que todos los componentes de la materia viva tienen básicamente la misma temperatura, no existiendo además diferencia de presión entre las distintas partes de un organismo vivo. Así pues se puede afirmar que las células vivas no están capacitadas para utilizar el calor como fuente de energía, y que son máquinas químicas que funcionando a temperatura y presión constante, necesitan de una fuente primaria de energía que es la suministrada por la luz solar, siendo dependientes unos organismos de otros mediante cambios de energía y materia a través del entorno.

1.1.- Elementos Biogenésicos

Volviendo a la estructura de la materia viva y desarrollando su estudio en orden lógico, parece necesario considerar en un principio la composición elemental de los organismos vivos. Los llamados bioelementos o elementos biogenésicos son los componentes más simples de la materia viva y tanto unos en mayor proporción como otros en menor cantidad son indispensables para el correcto funcionamiento de la actividad vital. Estos bioelementos van a ser los constituyentes primarios de las moléculas biológicas y forman parte permanentemente de los organismos vivos. Es importante destacar que los seres vivos seleccionan o concentran unos elementos y rechazan otros que se presentan más abundantes en el mundo mineral. Así por ejemplo carbono y silicio, ambos elementos del mismo grupo del Sistema Periódico (S.P.) y con una configuración electrónica similar, están opuestamente repartidos en la biosfera y la litosfera. Mientras que la primera selecciona y concentra el carbono, la litosfera lo hace con el silicio. También se ha observado que los elementos de bajo peso atómico predominan en la composición de la materia viva, según indicó Hawkins (1917) quien además resaltó la especial abundancia de los elementos con numero atómico par (Ley de Oddo). Por otra parte se ha establecido como detalle interesante la llamada línea nutritiva de Frey Wisling, quien observó que la mayor parte de los elementos se encuentran situados en el S.P. a ambos lados de una línea que va del carbono al argón y del argón al carbono. Esto se puede observar en el sistema periódico clásico de Mendelejeff (1869), al que se le incorporó un grupo 0 para dar cabida a los gases nobles descubiertos

por Ramsay en 1884. Para poder establecer esta línea nutritiva de Frey Wisling es necesario incluir el mencionado grupo 0 (de los gases nobles) tanto a la derecha del grupo VIII como a la izquierda de la mencionada tabla periódica. (85)

En este punto parece de rigor exponer una clasificación de los biolementos o elementos biogenésicos (47) (85), elementos necesarios para la vida:

1. Elementos plásticos primarios cuya proporción en la materia viva, supera el 90 %.

2. Elementos secundarios indispensables, cuyo conjunto se aproxima al 10 %; y finalmente

3. Oligoelementos o elementos traza, cuya cantidad total alcanza escasamente un 0,01 % de la composición total de los organismos vivientes.

Al primer grupo, Elementos plásticos Primarios pertenecen:

-Carbono
-Hidrógeno
-Oxígeno
-Nitrógeno
-Fósforo
-Azufre

En el segundo grupo, o Elementos Secundarios Indispensables, que se presentan en forma iónica, se incluyen:

-Sodio
-Potasio
-Magnesio
-Calcio
-Cloro

Finalmente el tercer grupo, el de los Oligoelementos, está formado por un conjunto más amplio que los anteriores, que aunque en pequeña cantidad resultan imprescindibles para la actividad vital:

Hierro	Cobalto	Níquel	Sílice
Cobre	Iodo	Cromo	Estaño
Zinc	Molibdeno	Flúor	Boro
Manganeso	Vanadio	Selenio	Arsénico

Si tenemos en cuenta estos datos sólo 27 de los 92 elementos naturales son esenciales para la vida. Muchos de ellos tienen numero atómico relativamente bajo; sólo tres superan el numero atómico 34. Además su proporción en la materia viva no es equivalente a la de la materia no viviente.

Los datos siguientes muestran en tantos por ciento, la distribución de algunos elementos en la Biosfera, Litosfera, Hidrosfera y Atmósfera.(85)

Elemento	Biosfera	Litosfera	Hidrosfera	Atmósfera
C	35,50	0,19	0,002	0,01
H	8,50	0,22	10,07	0,02
O	50,50	47,33	85,80	23,02
N	1,60	----	----	75,53
Fe	0,02	4,50	0,002	----
Si	0,03	27,44	----	----
Al	0,03	7,85	----	----

Si se comparan los valores de elementos como C, H, O y N para la biosfera y la litosfera se deduce que estos elementos han sido seleccionados por la Biosfera por poseer las características químicas mas adecuadas para los procesos de la materia viva. En relación con la proporción de otros elementos en la Hidrosfera (al menos en lo referente al H y al O) se puede también concluir que el agua fué el medio liquido en que primariamente surgió la vida.

Por otra parte se puede también observar en la mencionada tabla que existen elementos que estando en abundante proporción en los materiales inorgánicos de la Litosfera son escasos en la Biosfera. Esto es aplicable a elementos como el Fe el Si y el Al, lo que explica así mismo que estos elementos son poco aptos para constituir el armazón de la materia viva. Sin embargo también se pueden deducir de estos datos algunos conceptos sobre la selectividad química de la evolución, especialmente en lo que se refiere a la materia viva (2)(4)(7)(18)(33).

Los fundamentos de esta selectividad descansan en:

1.- En la naturaleza y ubicuidad del agua, compuesta de H y de O.

2.- En la naturaleza del carbono y propiedades del mismo.

3.- En la naturaleza y densidad de carga de los demás átomos constituyentes de la materia viva.

Todo ello permite considerar propiedades de elementos en relación con la materia viva. Así pues el C en la Biosfera sustituye al Si de la litosfera. Perteneciendo ambos elementos al mismo grupo del sistema periódico el carbono se adapta más a los procesos metabólicos de los organismos vivos que el silicio. Basta tener en cuenta la facilidad de oxidarse del C para originar CO_2 (gas), HCO_3^-, CO_3^{2-} (solubles en agua), en contraste con el Si, cuyo producto de oxidación SiO_2 origina un poliácido de estructura tan compacta y sólida como el cuarzo y los silicatos. Otras propiedades inherentes al H, O y N adaptables a la constitución de la materia viva son, entre otras, la gran capacidad de compartir orbitales generando, como también lo realiza el C, enlaces covalentes muy estables. La necesidad de un medio iónico acuoso para la realización de las reacciones vitales hace necesaria la contribución de elementos fácilmente ionizables, como el Na, K, Ca, Mg, Cl y en su forma oxidada P y S. Finalmente elementos en pequeña proporción pero esenciales, con una masa atómica no muy elevada, gran densidad de carga y valencia variable pueden ser muy imprescindibles para constituir combinaciones complejas muy importantes con funciones transportadoras, redox, catalíticas, etc. propias de los organismos vivos. A este grupo pertenecen los oligoelementos o elementos traza, como el Fe, Zn, Co, Cu, etc..

En relación con los mencionados elementos biogenésicos es importante destacar el amplio campo de investigación que tiene en perspectiva el estudio de los elementos biogenésicos. Si echamos una mirada a la tabla periódica de los elementos podemos extraer algunas conclusiones:

De los 103 elementos del Sistema Periódico podemos excluir como no apropiados o poco posibles constituyentes de la materia viva:

13 elementos sintéticos, productos de desintegraciones nucleares de otros elementos radioactivos.

8 elementos muy radioactivos y por tanto incompatibles con la vida.

6 gases nobles, elementos inertes, difíciles de originar combinaciones.

24 elementos muy tóxicos por si mismos o por las combinaciones que ellos puedan producir.

Todos los referidos elementos suman un total de 51, que restados a 103 arrojan la cántidad de 52 elementos químicos posibles constituyentes de la materia viva. Hasta hoy se conoce, como se ha indicado antes, un número de 27 elementos que en mayor o menor proporción se han demostrado como constituyentes de la materia viva. Quedan otros 25 elementos que siendo posibles candidatos a constituir la materia viva se necesita demostrar objetivamente su esencialidad.

¿Cuáles son los criterios que definen esta propiedad? Se pueden resumir y concretar en tres aspectos básicos:

1. Composición relativa de la materia viva en determinados elementos. Ejemplo de ello es la alta proporción que los organismos vivos presentan en C, H, O y N.

2. Necesidad de determinados elementos para un funcionamiento normal del organismo vivo. Estos conocimientos se adquieren con experimentos nutricionales de carencia de algunos de ellos que pueden suministrar una respuesta bioquímica.

3. Consecuencia de las propiedades químicas de los elementos. Por ejemplo, número atómico, volumen atómico, capacidad para formar enlaces covalentes, ionizarse o formar combinaciones complejas con diversas funciones biológicas.

1.2.- Moléculas biológicas

De lo expuesto anteriormente se deduce que hasta el momento un 25 % de los elementos químicos representados en el Sistema Periódico constituyen de una u otra forma la complicada y variada estructura de la materia viva. Estos elementos se agrupan en combinaciones químicas constituyendo las biomoléculas o moléculas biológicas. El estudio de las biomoléculas se remonta al principio del siglo XIX. En 1806 el químico sueco John Jacob Berzelius escribía en su libro "Lectures in Animal Chemistry: La parte de la Fisiología que describe la composición de los cuerpos vivientes y los procesos químicos que ocurren en ellos es denominada Química Orgánica". Esta definición correspondía al pensamiento de la época que dió origen a la denominación de "Química

Orgánica" en contraposición a la química de la materia no viviente. Esta definición llevaba implícita que las sustancias químicas producidas por los seres vivos eran fundamentalmente diferentes de los materiales inorgánicos encontrados en los seres inanimados.

Las sustancias orgánicas necesitaban de la "Fuerza vital" y no se podían sintetizar artificialmente a partir de sustancias inorgánicas. Sin embargo la síntesis de la urea por Wöhler en 1828, la del ácido acético por Kolbe en 1845 y las numerosas síntesis de compuestos orgánicos realizadas por Berthelot y su escuela (1827-1907) provocaron un profundo cambio en el alcance de la Química Orgánica. Así pues Kekulé en 1860 escribió en su famoso libro de Química Orgánica las siguientes palabras, "Hemos llegado a la conclusión de que no existe diferencia entre compuestos orgánicos e inorgánicos. Definimos Química Orgánica como la química de los compuestos del Carbono. Es necesario resaltar que la Química Orgánica no versa sobre el estudio de los procesos químicos que tienen lugar en los organismos animales o vegetales. Este estudio forma la base de la Química Fisiológica." Esta es la primera definición de la Química Fisiológica que hoy podemos llamar **Bioquímica**. Podemos por tanto definir la Bioquímica como indican Fruton y Simmonds(34) : "El estudio de la naturaleza de los constituyentes químicos de la materia viva y de las sustancias producidas por ella; la transformación de estas entidades químicas en los sistemas biológicos y finalmente los cambios químicos y energéticos asociados a estas transformaciones en el curso de la actividad de la materia viva".

Resulta evidente que el nivel molecular es el que preside el concepto primario de la estructura de todo organismo vivo. Son las moléculas los constituyentes esenciales de todo ser vivo; es la composición química molecular con todas las interacciones físico-químicas y finalmente con su comportamiento físico lo que da como resultado final un conjunto estructurado que encierra en sí una complejidad tal que da origen a la materia viviente, a los diversos seres de mayor o menor organización biológica, es decir a la escala cada vez más evolucionada de los organismos vivos. Desde los estudios de Pasteur, químico, trabajando en problemas biológicos a los de Claudio Bernard, biólogo, se llega a la misma conclusión : que a nivel molecular, existe una maravillosa unidad entre las variadas formas de la materia viviente. Aunque existe mucha diversidad en las actividades químicas de las diferentes formas biológicas cada vez se confirma más que muchas reacciones químicas en que reside la función celular exhiben una sorprendente unidad que va desde los organismos más inferiores a las formas de vida más altamente

organizadas. Florkin y Mason (27) expresan claramente en su libro "Comparative Biochemistry" que "al describir la química que es esencial a todas las formas de vida, la bioquímica comparada puede proporcionar claves decisivas para el origen de la vida misma". No cabe la menor duda, hoy en día, que un conjunto de biomoléculas son componentes comunes a todas las especies vivientes. La fundamental importancia de las biomoléculas en todos aquellos estudios que se relacionan con cualquier manifestación de la materia viva procede del reconocimiento de que cualquier actividad en todo tipo de célula viva descansa en procesos químicos. Esta es la directriz que desde el comienzo de la Bioquímica ha canalizado la enseñanza y la investigación en dos importantes vertientes: Primero, la caracterización cualitativa y cuantitativa de los componentes químicos de la materia viva y segundo, la dilucidación de la naturaleza y mecanismos de interacción y reacción en que estos componentes participan. Los innumerables procesos que realizan los organismos vivos pueden en gran parte explicarse o verse reforzados por las leyes de la física y de la química, es decir por concepto mecanicístico de la vida. Así por ejemplo, las proteínas consideradas como simple armazón del protoplasma celular, hoy se conoce que constituyen un material activísimo de la célula viva. Desde los trabajos de Fischer y Holfmeister que descubrieron independientemente las uniones peptídicas a los más modernos de Pauling acerca de su estructura, la química de las proteínas ha experimentado grandes progresos. La importancia físico-química adquirió gran relieve al ser aceptadas por Fischer las ideas de Ostwald sobre los catalizadores para explicar numerosas oxidaciones y síntesis que tienen lugar en células animales y vegetales. Sin embargo si estas proteínas son tan importantes deben tener especiales mecanismos de síntesis. La contestación se encuentra en los ácidos nucleícos que contienen y transmiten la información genética para la síntesis de todas las proteínas, que han de catalizar todas las reacciones químicas de la célula, incluso las que conducen a ellos mismos, sin olvidar el papel estructural que además desempeñan.

Hemos hablado de proteínas y ácidos nucleícos como paradigmas de los componentes químicos de la función biológica. No es aventurado empezar así, ya que como indican West y Todd (87) "La naturaleza de los organismos depende de dos componentes esenciales: proteínas y ácidos nucleícos. Las primeras constituyen la primera expresión significativa y característica de la información genética; los ácidos nucleícos son los planos en que está depositada esa información genética".

Continuando con las biomoléculas, existen otros tipos de moléculas que desempeñan funciones importantes en la célula, es decir en la "unidad estructural anatómica y funcional viviente", como la definió nuestro gran Ramón y Cajal. Existen moléculas precursoras y moléculas piezas de construcción; esto desde el punto de vista de estructuras. Existen además moléculas con funciones energéticas. Pero por otra parte las moléculas encontradas en materiales biológicos como los alimentos, compuestos que el hombre tuvo que descubrir, conocer y utilizar en su provecho propio para su supervivencia, hoy día se clasifican en grupos muy simples en base a su composición orgánica y funcional. Hemos citado al comienzo de esta exposición el desarrollo y los logros de la Química Orgánica, pionera en el estudio de la materia viva. Desde este punto de vista clásico de la Química Orgánica se clasificaron muchas moléculas teniendo en cuenta sus grupos funcionales, todo esto basado en su composición y en el análisis químico funcional de las moléculas. Hemos indicado anteriormente que la Química Orgánica procedió en sus principios del estudio químico de la materia viviente, de ahí su nombre; así, se encontraron en la materia viva carbohidratos, grasas, proteínas,etc.. Dentro de cada grupo orgánico y en virtud de sus grupos funcionales se han descrito semejanzas y diferencias entre estas combinaciones químicas del material integrante de los organismos vivos.

Todo esto nos lleva a considerar que las moléculas biológicas pueden clasificarse bajo muy diversos criterios : Criterios puramente orgánicos; criterios nutricionales y finalmente, criterios basados en su función jerárquica como integrante de las distintas estructuras de la célula viva. Como indica Lehninger (45), "las biomoléculas, van a constituir una serie de compuestos químicos con propiedades químicas análogas y cuyos constituyentes van a ejercer funciones en relación con su estructura."

"Las biomoléculas hay que estudiarlas no solo desde el punto de vista químico sino desde el aspecto de que son productos de una selección evolutiva, y de que pueden ser las más idóneas para desempeñar funciones biológicas y ejercer interacciones mutuas en el conjunto de relaciones muy específicas que encajan perfectamente en el marco de la lógica molecular de la vida." (45)(46)(47)

Así pues las biomoléculas se pueden clasificar y de hecho se han realizado muchas y variadas clasificaciones.

Habida cuenta de que la Química Orgánica, en sus principios se ocupó del estudio químico de la materia viva, la clasificación de las

combinaciones orgánicas más sencillas podría aceptarse como la más primitiva sin dejar por eso de admitir el haber cumplido su misión, ejemplo de ello es su clasificación:

- Serie acíclica

- Serie cíclica
  - Combinaciones isocíclicas
  - Combinaciones heterocíclicas

En el estudio de cada una de las dos series, acíclica y cíclica, se van a tener en cuenta aquellas combinaciones en las que además del carbono tengan en su composición sólo hidrógeno. Estos compuestos van a ser los hidrocarburos. Por sustitución de uno o varios hidrógenos por determinados átomos o agrupamientos atómicos pueden suponerse derivados todas las demás combinaciones. Así pues se puede hablar de alcoholes, aldehidos, ácido carboxílicos, aminas, etc...

Compuestos cíclicos con propiedades de los alifáticos también se encuentran en la naturaleza. Son los compuestos alicíclicos, entre los cuales se encuentran combinaciones con oxígeno que dan lugar también a alcoholes, aldehidos, ácidos, etc.. Los compuestos cíclicos aromáticos también tienen su representación, en la materia viva; si no a nivel de hidrocarburos si como derivados fenólicos y quinónicos. Ejemplo de ellos son aminoácidos aromáticos, las quinonas y algunas hormonas.

La serie heterocíclica tiene amplia representación en la materia viva; no olvidemos, los derivados piridínicos, pirimidínicos, purínicos, pirrólicos, indólicos, imidazólicos, tiazólicos, etc..

Todo esto indica que la clasificación orgánica, como se ha indicado anteriormente, tiene una significación en el conocimiento de la composición del material biológico, pero sin embargo no nos da una idea de la funcionalidad biológica de las moléculas. No cabe duda de su importancia histórica y su contribución al conocimiento de las estructuras y propiedades químicas de las biomoléculas, lo cual supone datos importantes necesarios pero no suficientes para poder explicar la compleja estructura de la materia viva.

Los estudios de nutrición y bromatología, basados en la utilización por el hombre y los animales de los alimentos a su alcance, han considerado sumamente necesario el conocimiento de la composición química de los alimentos. En relación con esta se ha calculado su valor

nutritivo no sólo desde el punto de vista energético sino desde el aspecto micronutricional o biológicamente activo.

Así pues se habla de que los alimentos de que nos nutrimos constan de carbohidratos o glúcidos, grasas o lípidos y proteínas o prótidos; los llamados principios inmediatos. Al lado de estos grandes grupos, que cuantitativamente representan más del noventa por ciento de la composición de los alimentos, existe otro grupo de moléculas biológicamente activas entre las que se incluyen, agua,vitaminas, hormonas, ácidos nucleícos y sales minerales más o menos complejas (85). Puesto que los alimentos son productos procedentes de la materia viva animal o vegetal más o menos transformada, es decir, constituyen material biológico, la clasificación que acaba de indicarse puede considerase de interés en un sentido amplio en el estudio de la composición y transformación de los componentes de la materia viva. Sin embargo las descripciones con fines taxonómicos de las moléculas integrantes de los seres vivos indicadas más arriba, no dan una idea de la funcionalidad de las combinaciones moleculares en el organismo viviente. Dan una imagen demasiado estática, contemplan sólo la gran variedad de constituyentes un tanto invariantes de los organismos, o mejor dicho del material biológico, vivo o muerto, pero no expresan su interpretación teleológica. Así pues moléculas muy dispares en sus estructuras pueden tener funciones muy semejantes y moléculas de composición análoga pueden actuar de forma diferentes.

Estas consideraciones nos llevan a buscar una agrupación de los constituyentes del material biológico que nos dé una visión inmediata del para qué han sido formadas. Estos datos no se han obtenido de una manera especulativa, sino que proceden de un análisis orgánico, elemental, funcional y estructural y de los estudios de la interacciones moleculares que originan las diversas estructuras químicas variadas, simples, complejas o heterogéneas en que reside la actividad o el quimismo vital. Existe por tanto una jerarquía en la estructura celular y las moléculas biológicas que nos ocupan pueden haberse originado todas por evolución química. Hoy es conocido que en todas las especies de organismos vivos las macromoléculas, de las que después hablaremos, están hechas universalmente de unas pocas docenas de piezas iniciales, lo que hace sugerir que probablemente todos los organismos pueden descender de una única línea celular primordial. Así pues la primera célula que apareció sobre la tierra y pudo sobrevivir, pudo a su vez haber sido construida de unas pocas moléculas orgánicas diferentes que resultaron reunir, por sí solas en su conjunto, una serie de propiedades en sus combinaciones

químicas que las hiciesen las más apropiadas para sus funciones como piezas de construcción de macromoléculas y para llevar a cabo las transformaciones energéticas y las características de autorreplicación propias de la célula viva. Esta serie de moléculas iniciales y primordiales han tenido que perpetuarse durante la evolución biológica a lo largo de miles de millones de años, en virtud de su idoneidad, es decir, de acuerdo con su posibilidad de reacción, interacciones mutuas, agrupaciones específicas y finalmente por su capacidad de formar estructuras mixtas funcionales que caracterizan o determinan la actividad vital (46)(47).

Es importante, de acuerdo con las características funcionales de las moléculas, de naturaleza orgánica o inorgánica, que se han encontrado y se encuentran en mayor o menor proporción en los materiales procedentes de organismos tanto animales como vegetales, destacar la jerarquía que anteriormente se ha comentado. Las moléculas podríamos encuadrarlas de menor a mayor complejidad en varios grupos con funciones específicas :

1. Moléculas precursoras(18-44 dalton): CO_2; H_2O; N_2

2. Moléculas intermediarias(50-250 dalton): Fosfoenolpiruvato, carbamilfosfato, etc..

3. Moléculas sillares estructurales(100-350 dalton): Aminoácidos, ácidos grasos,nucleótidos, azucares sencillos.

4. Macromoléculas biológicas(10^3-10^9 dalton): Proteínas, lípidos, polisacáridos, ácidos nucleícos.

De aquí podemos ir más allá a las agrupaciones de macromoléculas de mayor complejidad, como las que a continuación se describen:

5. Asociaciones supramoleculares(10^6-10^9 dalton): nucleoproteínas, lipoproteínas, complejos enzimáticos.

6. Estructuras organizadas con funciones biológicas (10^6-10^9 dalton). Núcleos, mitocondrias, cloroplastos, lisosomas, etc...

7. Célula, como unidad anatómico-fisiológica de la materia viviente.

De esta clasificación jerárquica de las moléculas y de sus asociaciones se pueden extraer interesantes conclusiones, así como

algunas especificaciones referentes a las moléculas constituyentes de los organismos vivos. Comenzando por las moléculas de tamaño más reducido,las moléculas precursoras, no podemos pasar por alto el agua, ya que fue en este compuesto químico donde surgió la vida (23)(32), donde se originaron las primeras células vivas. Esta sustancia es el "elemento" mas abundante de la materia viva, constituyendo hasta un 70 % o más del peso de la mayor parte de los seres vivos. El agua rodea todas las partes de la célula viva, constituye el vehículo de transporte de los nutrientes, es el medio en que se realizan las reacciones enzimáticas y también finalmente donde tienen lugar las transferencias de energía de la célula. El agua por su estructura espacial y su constitución molecular, es un dipolo capaz de interaccionar entre si dando lugar a un agregado mediante enlaces de hidrógeno, que constituye algo así como una macromolécula muy flexible que adquiere estado líquido y no gaseoso como correspondería a su composición molecular, con elevado punto de ebullición para su estado líquido y punto de fusión para su correspondiente estado sólido. Un calor de vaporización también muy elevado permite considerar a esta especie química como un componente especial que debido a sus múltiples interacciones moleculares requiere gran cantidad de energía para romperlas y dejarla reducida a su original estado molecular. El agua al igual que los lípidos se puede considerar como una especie de macromolécula formada por unidades de óxido de hidrógeno, mediante enlaces de hidrógeno, que por ser muchos le confieren una gran cohesión interna para adquirir su estado líquido, lo que debido a la extremadamente baja vida media de estos enlaces de hidrógeno (menor de 10^{-9} s),hace que esta exhiba una viscosidad que le permite cierta fluidez. El termino de "flickering cluster" (agregado vacilante)(46) es muy apropiado para expresar los muchos grupos de vida efímera que constituyen los puentes de hidrógeno del agua líquida. Pero además el agua líquida es un excelente disolvente, debido a su carácter dipolar y a su elevada constante dieléctrica. Así pues el agua permite, por ejemplo, la disociación de la estructura cristalina del NaCl en iones Na^+ hidratados por un lado y aniones Cl^- en disolución. El agua también actúa como disolvente de compuestos orgánicos con grupos polares que tienden a ionizarse por interacción con la propia molécula de agua. Otras sustancias como los azúcares, alcoholes, aldehídos y cetonas son también fácilmente solubles en agua debido a la presencia en las mencionadas sustancias de grupos polares no ionizables. La solubilidad de estas sustancias es debida a la alta capacidad que tienen las moléculas de agua de formar enlaces de hidrógeno con los grupos hidroxílicos de los azúcares y alcoholes o los grupos carbonílicos de aldehídos y cetonas. Existen otras sustancias muy distintas a las

anteriores que si no forman disolución, sí se dispersan en el agua. Estas sustancias constituyen compuestos químicos que tienen grupos hidrofílicos y grupos hidrofóbicos; son las moléculas llamadas anfipáticas. Así pues los ácidos grasos de larga cadena como el oleíco, en su sal sódica, interaccionan con el agua por sus grupos carboxílicos ionizados (aniónicos), cargados negativamente y las largas cadenas hidrofóbicas interacionan entre sí (grupos no polares hidrofóbicos) lo que da lugar a la dispersión en el agua de esas moléculas entre las que se encuentran los jabones. El agua interacciona con los grupos carboxílicos de los ácidos grasos y no tiene afinidad por las cadenas de hidrocarburo de los propios ácidos grasos. Esto provoca en estas moléculas interacciones entre sí (lo que se llama interacción hidrofóbica), de estos grupos no polares, formando agregados llamados "micelas".

Finalmente el agua tiene una ligera tendencia a ionizarse. Se podría decir que el agua líquida que nosotros, vemos, tratamos, y que necesariamente bebemos, (prescindiendo de las sales que contiene disuelta) es una solución de agua en agua. Además debido a su estructura química se disocia en sus iones correspondientes originando iones H^+ y OH^- en una reacción de equilibrio:

$$H_2O \rightleftarrows H^+ + OH^-$$

Debido a esta ionización del agua sus propiedades tienen un efecto importante en la función celular. El agua líquida tiene una concentración de 55,5 M; de esta agua líquida,de cada 10^7 moléculas, 1 molécula está disociada en sus correspondientes iones H^+ y OH^- lo que nos da un producto $[H^+]\,[OH^-] = 1 \times 10^{-14}$, llamado producto iónico del agua. Esto nos indica claramente que esta molécula es un electrólito débil cuya concentración de $[H^+]$ que en condiciones normales es $[H^+] = 10^{-7}$ (pH 7, medio neutro) puede verse modificada por la presencia de determinadas moléculas, (electrólitos débiles) ionizables que interaccionan con estos iones procedentes del agua, en reacciones también de equilibrio y que siguiendo la ley de acción de masas, provoca un cambio de la concentración de H^+ (pH), de acuerdo con los pK de los grupos ionizables de los electrólitos débiles, en el contexto en el que se desarrollan las reacciones responsables de la actividad de la materia viva. Así pues podemos concretar que los múltiples enlaces de hidrógeno entre las moléculas individualizadas del agua y el carácter inestable (corta vida media) y cambiante (posición variable) de los mismos confieren al agua el estado físico líquido así como su fluidez, lo que unido a su elevada constante dieléctrica le permite actuar como disolvente casi universal, en

especial de las moléculas biológicas. En resumen, se puede afirmar que su especial composición y estructura química permite considerar al agua $(H_2O)_n$ como constituida en una especie de macromolécula al igual que se ha indicado de los lípidos, unidos entre si por interacciones hidrofóbicas formando las clásicas micelas.

El agua también se presenta en estado sólido. Al bajar la temperatura, el agua se concreta en estructura cristalina en el sistema hexagonal, dejando unos huecos vacíos que hacen disminuir su densidad. Los enlaces se mantienen entre los átomos de oxígeno de una molécula y entre cuatro átomos de hidrógeno, situados en posiciones tetraédricas; de estos cuatro enlaces dos son covalentes con los correspondientes hidrógenos de la molécula y los otros dos son enlaces de hidrógeno con hidrógeno de otras moléculas de la estructura cristalina. Por otra parte cada hidrógeno de la molécula esta unido a dos oxígenos, uno mediante enlace covalente con el oxígeno de su propia molécula y el otro constituyendo enlace de hidrógeno con el oxígeno de otra molécula. Su estructura es semejante a la que presenta la sílice, donde los oxígenos y los hidrógenos ocupan respectivamente las posiciones de los silicios y oxígenos de la tridimita, variedad del cuarzo. Los enlaces de hidrógeno entre las moléculas del agua en el hielo, explican la baja coordinación de éste y su fuerte asociación en la red cristalina, lo que condiciona su elevado punto de fusión en relación con otros hidruros del grupo del oxígeno. Es la baja coordinación de las moléculas de agua en los cristales lo que determina la existencia de espacios vacíos y de densidad relativamente baja, y por supuesto menor que la del agua líquida. No se debe dejar de mencionar aquí que es a la temperatura de 4 °C a la que el agua líquida presenta mayor densidad.

La cantidad de agua existente en la Tierra se calcula en unas 10^{18} Toneladas métricas. Este agua se distribuye en sus tres estados físicos: líquido en los mares y en aguas continentales; sólido en los casquetes polares y las altas cumbres y en estado de vapor en la atmósfera y en las masas de finas gotas de agua líquida de las nubes. Las variaciones de densidad que por la fusión experimenta el agua tiene grandes repercusiones geoquímicas y biológicas. Deseo aquí citar textualmente a Gutiérrez Ríos, que en su obra "Química Inorgánica"(38), referente al agua expresa lo siguiente:

"Si como la mayoría de las sustancias, el hielo fuese más denso que el agua líquida, se acumularía en el fondo de los océanos, aislado térmicamente por el agua líquida superficial. Las sales disueltas en esta,

alcanzarían la saturación y se depositarían. El mar consistiría en una enorme masa de hielo y de sales sódicas, bajo una capa de disolución acuosa saturada de sales. Las condiciones químicas y biológicas del mar serían muy distintas de las actuales. No existiría la actual vida marina, la evaporación del agua de los mares y, por tanto, la cantidad de aguas continentales sería muy distinta; la acción del mar reguladora de la temperatura de la superficie terrestre, también cambiaría.

Por otra parte, la acción formadora del suelo vegetal tiene su origen en la erosión física (trituración y despedazamiento de las rocas), a la que contribuye el aumento de volumen que experimenta el agua existente en las grietas de las rocas, al solidificarse. En las acciones químicas formadoras de la arcilla de los suelos, el agua desempeña por su carácter polar un papèl fundamental. Por consiguiente, el agua no es sólo una sustancia necesaria en la nutrición y vida vegetal; es además, factor determinante de la formación de suelos y de los procesos de erosión que condicionan el relieve. Por eso existe un enorme contraste entre las zonas húmedas y las zonas áridas de la Tierra.

Como el calor específico del agua es muy alto, las variaciones térmicas de los océanos son mucho menores que las de los continentes, lo que representa un efecto regulador de la temperatura en la superficie terrestre. También el vapor de agua de la atmósfera es regulador de la temperatura de la Tierra por su acción de aislante térmico. Las radiaciones caloríficas emitidas por la Tierra son absorbidas, en gran parte por el vapor de agua de la atmósfera, lo que impide la pérdida de calor de la Tierra al espacio exterior.

Por la capacidad disolvente del agua y de mantener partículas sólidas, muy finas, en suspensión, existe un constante aporte, por las aguas continentales, de materiales de la litosfera al mar. El agua de mar contiene, aunque en muy diferente proporción, casi todos los elementos químicos naturales. Es por consiguiente, una enorme fuente de materias primas."

Otra molécula precursora importante es el dióxido de carbono (CO_2). Esta molécula constituye el máximo estado de oxidación del carbono. Desde la aparición en la Tierra de algas y plantas verdes, es compuesto fundamental para la formación de materia orgánica a partir de inorgánica con el concurso de la energía lumínica. Es conocida su proporción en el aire que respiramos (0,04 %), y también se conoce que los organismos no fotosintéticos fijan esta molécula incorporándola a otras moléculas

orgánicas, en especial en la síntesis "de novo" de azúcares. Las propiedades químicas de esta molécula la hacen de difícil reactividad, sobre todo con una gran resistencia a ser reducida. No obstante resulta fácilmente soluble en agua, originando ácido carbónico y los aniones HCO_3^- y CO_3^{2-}. En la forma de anión HCO_3^- es como generalmente actúa en las reacciones biológicas, dado el pH celular. Es sabido que existen, en distintos tipos de células, diferentes reacciones de carboxilación. Estas reacciones están catalizadas por enzimas específicas llamadas carboxiligasas (carboxilasas en lenguaje trivial). Estas reacciones requieren siempre aporte energético. En esa forma carboxílica, este dióxido de carbono puede experimentar su reducción a grupo carbonílico y posterior alcohol. Tanto el proceso de fijación del CO_2 como el de su reducción una vez incorporado conllevan un gran dispendio de energía. Por ejemplo para transformar el piruvato en oxalacetato, paso fundamental de la glucogénesis a partir del piruvato, se requiere la energía liberada de la ruptura de una molécula de ATP; esta reacción está catalizada por la piruvato carboxilasa, siendo sumamente necesaria la biotina, Mg^{2+} y Acetil-CoA y CoA (75)(78). En la asimilación del CO_2 por el proceso fotosintético de las plantas verdes la ribulosa bifosfato carboxilasa cataliza su transformación en dos moléculas de 3-fosfoglicerato (10). En el proceso de utilización del propionato procedente de la fermentación ruminal también una carboxilasa específica permite su incorporación al propionil-CoA (37) para generar metilmalonil-CoA que a través de una serie de reacciones conducirá a la formación de azúcares. Finalmente es interesante destacar que el CO_2 es muy soluble en agua, pero su reacción con ella para generar ácido carbónico (H_2CO_3) es una reacción reversible sumamente lenta, lo que permite deducir que la concentración de este ácido en el sistema acuoso, que constituye el conjunto celular, es más bien baja. Esto hace necesario el que exista una anhidrasa carbónica en el eritrocito que permita la eliminación del CO_2 a partir del H_2CO_3, contenido en el líquido celular. Podemos concluir que en el líquido celular a pH 7, habida cuenta del pK_1 del H_2CO_3 (=4), el CO_2 disuelto que origina ácido carbónico, está en parte en forma de anión HCO_3^- y difícilmente como anión CO_3^{2-}, lo que exigiría un pH celular superior a 10 (dado su pK_2) (47).

Finalmente solo unas palabras para glosar algunas propiedades del N_2. Este elemento es sumamente necesario además del H, C, O y energía para todos los organismos vivos. El nitrógeno es necesario para la síntesis de aminoácidos y bases púricas y pirimidínicas, moléculas fundamentales constitutivas de las proteínas y ácidos nucleícos. El N_2 es una molécula cuyos dos átomos están unidos por un triple enlace: uno

"sigma" y dos "pi". La conocida inercia química del N_2 hay que atribuirla a la elevada energía del triple enlace que une los dos átomos. Debido a ello su distancia interatómica es muy superior a otras moléculas como el O_2 (doble enlace) y como el F_2 (enlace sencillo). Estas características la hacen sumamenté reacia a reaccionar y con una energía de disociación sumamente alta; siendo por tanto de baja reactividad. Sin embargo la inercia de reacción del nitrógeno molecular es superior a la de otras agrupaciones moléculares como CO; NO; CN.

Los organismos animales adquieren la mayor parte del nitrógeno en forma de aminoácidos. Las plantas utilizan el nitrógeno en forma de nitrato o amonio, como única fuente de este elemento. Solamente un escaso grupo de microorganismos es capaz de reducir "fijándolo" el nitrógeno gaseoso(N_2) que constituye aproximadamente el 80 % de nuestra atmósfera. Así pues las cianobacterias, o algas verdes-azuladas, que son altamente autosuficientes, son capaces de utilizar el nitrógeno, por ser organismos totalmente autótrofos. Estos organismos no solo usan nitrógeno atmosférico sino que son capaces además de realizar fotosíntesis y así asimilar el dióxido de carbono atmosférico para sus necesidades biosintéticas. Otras bacterias presentes en el suelo, son capaces, en simbiosis con los nódulos radicales de ciertas plantas, (leguminosas) de verificar la fijación simbiótica del nitrógeno. La fijación de este nitrógeno origina compuestos amónicos, los cuales serán oxidados también en el suelo por bacterias nitrificantes, dando lugar a nitritos y nitratos. Existen por el contrario bacterias desnitrificantes capaces de convertir los nitratos en sentido contrario a amoníaco e incluso en nitrógeno gas, ocasionando así sensibles pérdidas en la economía agraria. Al igual que del C y el O, se habla de que operan en un ciclo enormemente necesario, se puede admitir también en la Biosfera un ciclo del nitrógeno en el que grandes cantidades de este elemento están experimentando constantemente recambios cíclicos, proceso que identifica al N_2 como elemento precursor en la materia viva.

En orden jerárquico, hemos citado, a las moléculas intermediarias. No vamos a detenernos en glosar este tipo de moléculas, que como su nombre indica, forman parte del metabolismo general de todo ser vivo como eslabones del complejo sistema de las transformaciones bioquímicas de los organismos. Solamente merece la pena indicar que estas biomoléculas van a actuar como precursoras más o menos inmediatas de las biomoléculas sillares estructurales, las piezas de construcción de las macromoléculas.

Las biomoléculas sillares estructurales entre las que se incluyen aminoácidos, nucleótidos, azúcares sencillos, ácidos grasos, cuyo tamaño oscila entre 100 y 350 daltons, presentan una gran diversidad. Veinte es el número de aminoácidos proteinógenos, a los que hay que añadir algunos más, productos de la transformaciones de aquellos; más de una docena forman el número de azúcares sencillos y derivados que integran y constituyen las macromoléculas polisacarídicas de todo tipo; cinco bases purínicas y pirimidínicas son las que forman parte de las moléculas nucleotídicas pilares estructurales de los ácidos ribo- y desoxirribonucleicos, aunque actualmente se conocen derivados de estas bases como constituyentes de algunas especies de t-RNA y DNA tanto de organismos eucarióticos como de algunos virus.

De ácidos grasos existe una gran variedad de especies químicas diferentes que se distribuyen en todo el reino animal y vegetal; al lado del ácido palmítico se pueden enumerar alrededor de una docena de ácidos grasos cuya diferencia estriba en su masa molecular y la naturaleza y localización de los enlaces carbono-carbono (sirva como ejemplo, ácido palmítico, esteárico, oleíco, linoleíco, linolénico etc..). Pero estudios orientados hacia el origen de la vida, en su relación con la aparición en la tierra de las primeras biomoléculas,como sillares estructurales apuntan hacia la posibilidad de que fueron sólo unas pocas biomoléculas, llamadas primordiales, las que pudieron ser las primeras, que siendo sillares estructurales, aparecieron en las formas de vida primitiva, siendo punto de partida en el curso de la evolución, de las moléculas de la misma clase que se encuentran actualmente en los organismos evolucionados. Estudios analíticos realizados en organismos de una extraordinaria simplicidad, como son las especies del género *Mycoplasma*, dirigen sus miras hacia la existencia inicial de pocas biomoléculas sillares estructurales, de las cuales derivan las actualmente conocidas. Estas biomoléculas primordiales, como hemos indicado antes pueden reducirse a sólo 30:

20 aminoácidos proteinógenos : Alanina, valina leucina, isoleucina, fenilalanina, triptófano, prolina, metionina, glicina, serina, cisteína, treonina, tirosina, asparagina, glutamina, ácido aspártico, ácido glutámico, histidina, arginina y lisina.

2 Azúcares sencillos : glucosa y ribosa.

5 Bases purínicas y pirimidínicas : Adenina, guanina, uracilo, citosina y timina.

1 Polialcohol : Glicerol.

1 Aminoalcohol : colina.

1 Ácido graso : ácido palmítico.

Como hemos indicado anteriormente a partir de estas moléculas primordiales pudieron haberse generado la multitud de moléculas semejantes que hoy se conocen en Bioquímica.

No debemos terminar el comentario sobre las biomoléculas sin dar una pincelada a las macromoléculas, figuras fundamentales del armazón y la funcionalidad celular, y objeto en la actualidad de los estudios de la Biología Molecular.

Las macromoléculas se pueden incluir en cuatro grandes grupos : ácidos nucleícos, proteínas, polisacáridos y lípidos. Estos grupos encierran en sí variedades de especies químicas diferentes. Pero entre estas moléculas citadas existen notables diferencias en cuanto a su funcionalidad(47). Hay macromoléculas que incluyen en su composición un mensaje o una funcionalidad, es decir una información. Estas macromoléculas son las llamadas informativas, como son los ácidos nucleícos o las proteínas. Los ácidos nucleícos (en especial los DNA o los m-RNA), constituidos por secuencias nucleotídicas contienen en el orden o secuencia de bases una norma de reacción, un mensaje, una regla de conducta. Son los planos de actuación de la célula que los contiene. Tienen en su molécula una información de cómo han de actuar. Estos planos, esta información se transmite de células padres a células hijas, constituyendo el patrimonio hereditario. Esta información esta depositada en el DNA, que constituye los genes. En su secuencia de bases reside el genotipo, que en virtud de un código genético, va a especificar el fenotipo, a través de otras macromoléculas, las proteínas que formadas por secuencias aminoacídicas van a tener propiedades funcionales en virtud del orden en que se sitúan los aminoácidos constituyentes. Estas proteínas llevan en dicho orden también una información, una funcionalidad; son también moléculas informativas.

Por el contario existe otro grupo de macromoléculas, en las que se repiten sillares o agrupamientos atómicos, no significando ningún mensaje; son las macromoléculas no informativas, como los polisacáridos o los lípidos.

2.- LA TIERRA: SU HISTORIA Y LAS HUELLAS DE LOS ORGANISMOS VIVOS

Una vez expuestos los principales constituyentes de la materia viva, resulta interesante exponer algunos aspectos de la aparición y localización de organismos vivos en el planeta Tierra a lo largo de sus períodos históricos (25)(36)(71)(72)(73).

Es importante destacar que lo que llamamos Tierra, es más bien su parte externa, es decir : la Litosfera, la Hidrosfera y la Atmósfera. Desde el punto de vista geológico y biológico (podríamos decir geo-biológico), es importante considerar la evolución de esta capa externa, una vez formada, como resultado de un conjunto de transformaciones debido al contacto con un ambiente de menor temperatura. Esta capa, finísima, en relación con el diámetro del planeta es la que tiene interés desde el punto de vista biológico; porque es sobre ella donde se van a asentar todos los seres vivos, mejor dicho, donde se generó la vida.

Se han descrito diversas fases en la formación de la capa superficial de la Tierra (44).

Se habla de una fase de detención del aumento de la temperatura del planeta, lo que dió lugar a un paulatino enfriamiento de su capa superficial, debido a cambios en las radiaciones recibidas de otros astros (protosoles), lo que provocó que sustancias gaseosas calientes se condensaran al estado líquido y sólido a una cierta altura en contacto con el espacio exterior, sin luz ni calor.

Otra fase de formación de esa capa tuvo lugar cuando la Tierra sometida a la influencia del sol, incidiendo sus rayos sobre ella, experimentó aumentos de temperatura de hasta unos 1.400 K, que actuando sobre su superficie produjeron profundos cambios en su composición debidos a la gasificación y dilatación de muchos de sus componentes.

Una tercera fase, que pudo transcurrir paralela a las dos fases descritas anteriormente, es la que consiste en el calentamiento progresivo del núcleo central de la Tierra, provocando un aumento del material fundente, emigrando hacia la superficie las sustancias menos densas, semifundidas o gaseosas. Entre estas sustancias gaseosas, es el vapor de agua el que queda rodeando a la Tierra y puede condensarse en el espacio frío exterior,que caería en forma de lluvia o nieve, para realizar un ciclo de evaporación y precipitación.

Todo esto hace pensar en la formación gradual de una litosfera consolidada, con los materiales menos y más densos cada vez más separados de una hidrosfera formada por agua líquida con sustancias químicas en disolución, y con una atmósfera en continua formación.

Asi pues la Tierra que hoy conocemos puede describirse físicamente como una bola rocosa (la litosfera), parcialmente recubierta de agua (la hidrosfera) y todo ello envuelto por una capa gaseosa (la atmósfera). A estas zonas físicas hay que añadir una zona formada por seres vivos, la biosfera.

La atmósfera es la capa de gases y vapor de agua que envuelve la Tierra, constituida fundamentalmente por oxígeno y nitrógeno y cantidades menores de dióxido de carbono, vapor de agua y gases inertes como el argón y el helio. Desde el punto de vista geológico la atmósfera es importante por ser el medio donde se manifiesta el clima y el tiempo, el viento, las nubes, la lluvia y la nieve, es decir, los fenómenos meteorológicos. En el aspecto biológico, que es el que principalmente nos ocupa, hay que considerar a la atmósfera como un reservorio de elementos y compuestos químicos que en diversas épocas de la evolución de los seres vivos ejerció un papel preponderante en los procesos bioquímicos que caracterizaron a los distintos grupos de organismos.

La hidrosfera comprende las aguas naturales del exterior de la Tierra. Son éstas los océanos, mares, lagos y ríos que cubren aproximadamente las tres cuartas partes de la superficie de la Tierra. También hay que sumar a los reservorios acuosos arriba mencionados las aguas subterráneas, de las que se benefician los manantiales y pozos.

Esta hidrosfera ha sido y es la responsable de la vida sobre el planeta. Como se detallará más adelante fue en un medio acuoso donde surgió la materia viva.

La litosfera es la envoltura o corteza sólida externa de la Tierra. Formada por una gran variedad de rocas, su superficie está frecuentemente cubierta por una capa de suelo (sistema complejo de origen biológico y geológico) así como por ciertos depósitos sedimentarios. El suelo constituye el sustrato físico y nutritivo de vegetales y ciertos animales y los segundos forman capas arenosas en las zonas desérticas.

Finalmente la biosfera, constituida por las diversas formas de vida, es una red intrincada y en evolución permanente que recubre la superficie

de la Tierra con un tapiz casi continuo. Esta biosfera es la que va a protagonizar la verdadera identidad del planeta Tierra. Podríamos atrevernos a dogmatizar que sin la biosfera, sin el conjunto de seres vivos que pueblan este planeta, la Tierra sería otro planeta más. Es el conjunto de organismos animales y vegetales lo que presta importancia a este Planeta en que habitamos, vivimos y también morimos. Es la biosfera y en ella la población humana la que hace que el estudio de la Tierra, sus orígenes y transformaciones en la noche de los tiempos, su historia y su íntima relación con los fenómenos vitales adquiera una dimensión de gran transcendencia en todos los órdenes. Es la biosfera de todos los tiempos la que ha permitido reconstruir la Historia de la Tierra. Se ha definido la Historia (política) como la sucesión de hechos acaecidos en la Tierra (habitada por el hombre) desde que aparece la escritura hasta nuestros días. Esta es la Historia de la Humanidad. Pero podríamos definir como historia de la Tierra los sucesos acaecidos en la misma desde el momento en que aparece la vida.

Indica Alvarado (1), que para conocer la Historia de la Tierra han sido necesarios estudios de Paleontología, Paleogeografía y Paleoclimatología. Referente a la primera especialidad científica hay que tener en cuenta que los datos más preciosos que los estratos geológicos encierran, son las huellas, impresiones y restos de animales y vegetales petrificados, es decir, los fósiles. El conocimiento y estudio de estos fósiles permite, no sólo determinar cómo eran los organismos que existieron en épocas primitivas, sino también en qué zonas geográficas y en qué condiciones ambientales tuvieron que realizar su existencia. Así se puede decir con palabras de Alvarado (1) que "la Historia de la Tierra está escrita en un libro, cuyas hojas son las capas sedimentarias. Por este motivo la estratigrafía, o estudio petrográfico, paleontológico y genético de las capas sedimentarias, es la base de la Geología Histórica, y a esta parte de nuestra Ciencia se le suele conocer frecuentemente bajo el nombre de Geología Estratigráfica."

La Historia de la Tierra se ha descrito en dos grandes tiempos: los cosmogónicos, que comprenden la génesis del planeta y los geológicos que abarcan desde la formación de la capa superficial de la Tierra hasta el momento presente. Este ultimo tiempo se ha dividido en diferentes lapsos de tiempo o Eras (1)(50), que cronologicamente desde más antiguas a más modernas son las siguientes:

1. Arcaica o Agnostozoíca -2.500 millones de años (Animales desconocidos).

2. Primaria o Paleozoíca -600 millones de años (Animales antiguos).

3. Secundaria o Mesozoíca -150 millones de años (Animales intermedios).

4. Terciaria o Cenozoíca(Neozoíca) -50 millones de años (Animales recientes).

5. Cuaternaria o Antropozoíca -2 millones de años (Aparición del hombre en la Tierra).

Mason (55), basandose en estudios geológicos estratigráficos y en los fósiles encontrados, habla de la era Terciaria dividida en seis períodos hasta la paleozoíca y asigna tiempos distintos a los anteriormente indicados. Añade además una división geológica primaria que ha sido renombrada con el nombre de Criptozoíca o Precambriana. Este período atrajo menor atención desde el punto de vista biológico, porque al parecer en los estratos correspondientes a dicho espacio de tiempo no se encontraron fósiles definidos. Este autor define a estos lapsos de tiempo como "eones", períodos inconmensurables que dividen dos grandes épocas de sucesos correspondientes a la formación, evolución y configuración del estado actual de la Tierra. Un eón más primitivo al que como hemos indicado antes, le llamaron "Criptozoico o Precambriano", que abarca un espacio de tiempo comprendido entre 4.500 millones de años y 570 millones de años correspondientes al tiempo pasado, con una duración de unos 3.900 millones de años. Un segundo eón más reciente es el que data desde hace 570 millones de años hasta nuestros días. A este eón se le ha llamado "Fanerozoico", correspondientes a una época, en que los estudios estratigráficos han detectado la presencia de fósiles definidos, lo que permite concluir la existencia de vida en esa etapa de la Historia de la Tierra. La medida de estos períodos de tiempo ha sido objeto de controversia (55). Ya a finales del siglo pasado muchos geólogos asignaban al eón Fanerozoico una duración de unos 600 millones de años, sin embargo otros autores, entre ellos Joly (1857-1953) aplicando métodos propuestos por Halley (1690) calculó una edad para la Tierra de 90-99 millones de años, datos que confirmaban los propuestos por Kelvin en 1862. Estos autores no admitían las medidas radiométricas actualmente en uso.

Fueron otro grupo de geólogos, entre ellos Barrel (1869-1919) y Holmes (1890-1965) los pioneros de los ensayos radiométricos para determinar la edad de los estratos geológicos, llegando a la conclusión

actualmente admitida de una duración de 600 millones para el eón Fanerozoico y 4.550 millones para la edad total de la Tierra.

En relación con el eón Criptozoico, unas estructuras llamadas Estromatolitos, que consistían en columnas de hasta 10 metros de altura, constituídas por carbonatos sedimentarios y sílice microcristalina compacta en capas sucesivas que contenían microfósiles de fotobacterias filamentosas, han sido los primeros fósiles generalmente aceptados del Criptozoico. Se han encontrado estromatolitos de unos 3.500 millones de antigüedad, siendo éstos los más primitivos.

En la era Proterozoica, dentro del mencionado eón, son comunes los estromatolitos (entre 2.500 y 600 millones de años). Estos estromatolitos fueron muy poco frecuentes en el período Cámbrico de la era Paleozoíca, correspondiente al eón Fanerozoíco. Microfósiles de organismos cocoides unicelulares o formando colonias se remontan a la era Proterozoíca del eón Criptozoíco, según investigaciones recientes (1983 y 1987). Todos estos datos permiten deducir que la existencia de la vida sobre el planeta Tierra puede datar de hace unos 3.500 millones de años.

La tabla siguiente expone desde el punto de vista moderno los eones, eras y períodos históricos de la formación y composición de la Tierra.

En relación con el cuadro indicado de las fases de la Historia de la Tierra resulta pertinente exponer respecto a los organismos vivos que pueden incluirse con el eón Criptozoíco a un grupo de bacterias, que pueden estar situadas en la encrucijada evolutiva de los eucariotas y procariotas. Nos referimos a un grupo de bacterias muy especiales que exhiben características estructurales, bioquímicas y de sensibilidad a antibióticos muy peculiares. Estas bacterias son denominadas Arquebacterias (54)(bacterias antiguas) en contraposición a las demás bacterias llamadas Eubacterias.

Las Arquebacterias presentan tales propiedades en lo concerniente a su biología molecular (RNA-ribosomales y de transferencia) que ha provocado gran discusión en la clasificación de organismos celulares en procarióticos y eucarióticos, impulsando a los científicos estudiosos de la biología celular a incluir en esta clasificación un tercer grupo al que pertenecen esta clase de bacterias.

Lapsos de tiempos históricos de la Tierra:

EONES	ERAS	PERÍODOS	10^6 AÑOS
CRIPTOZOICO (Precambriano) Escasa evidencia de vida.	Prearqueana	Hadeano	4.600/3.800
	Arqueana	Inferior Medio Superior	3.800/3.300 3.300/2.900 2.900/2.600
	Proterozoíca	Inferior Medio Superior	2.600/1.600 1.600/900 900/570
FANEROZOICO Clara evidencia de vida.	Agnostozoíca (Organismos poco reconocidos)	Arcaico Precámbrico	Tiempo Indefinido
	Paleozoíca (Primaria)	Cámbrico Ordovícico Silúrico Devónico Carbonífero Pérmico	570/240
	Mesozoíca (Secundaria)	Triásico Jurásico Cretácico	240/63
	Neozoíca (Terciaria)	Paleoceno Eoceno Oligoceno Mioceno Plioceno	63/2
	Antropozoíca (Cuaternaria)	Pleistoceno	2/0,01
		Holoceno	0,01/actualidad

En este grupo se encuentran bacterias formadoras de metano (*Methanobrevibacter arboriphilus; Methanoplasma spp.* etc..), bacterias halófilas (*Halococcus spp.* con un fotometabolismo especial) y algunas bacterias termófilas (*Thermoplasma acidophilum*) que se desarrollan en

medios fuertemente ácidos. Las propiedades singulares de estas arquebacterias se reflejan también en su ultraestructura con un citoesqueleto formado por filamentos similares a la actina de eucarióticos así como en la ausencia de pared celular en el caso de bacterias termófilas; las Methanobacteriales, también de este grupo de arquebacterias, presentan una pared celular constituida por una sustancia distinta a la mureína normal del resto de las bacterias llamada pseudomureína, formada por ácido talosaminurónico; las Halobacterias poseen un sáculus rígido; otras arquebacterias no poseen este sáculus y sí una cubierta formada por glicoproteínas. Como dato característico de estas arquebacterias baste citar también, que las arriba citadas bacterias termófilas, contienen una proteína que guarda una estrecha relación con las proteínas tipo histonas encontradas en eubacterias y en organismos eucarióticos. Inmunoensayos realizados con anticuerpos frente a la proteína tipo histona de *E.coli* han mostrado que precipitan con extractos de eubacterias pero no con extractos obtenidos de estas arquebacterias ni de timo de ternera. Este hecho asemeja las arquebacterias a las células eucarióticas, hecho que se confirma con su comportamiento frente a la toxina diftérica. En cuanto a la composición lipídica de la membrana de *Thermoplasma acidophilum* se ha demostrado que está formada por una monocapa con componentes de los denominados fósiles moleculares, que se han encontrado en diversidad de bacterias, líquenes, helechos y plantas superiores. El hallazgo de este tipo de lípidos en algunos petróleos hace pensar en la contribución de estas metanobacterias en la producción de metano, estrechamente relacionado con la antigüedad de estas arquebacterias. La presencia de glicerileter de un hidrocarburo tipo isoprenoide y la de glicoproteína en bacterias del género *Thermoplasma* asemeja a estos microorganismos con las células eucarióticas. Se ha estudiado también la selectividad del cloranfenicol, la toxina diftérica y la anisomicina en arquebacterias en comparación con eubacterias y células eucarióticas (83). Los resultados han puesto de manifiesto lo siguiente: El cloranfenicol inhibe la síntesis de proteínas en ribosomas de arquebacterias y eubacterias pero no en ribosomas eucarióticos. La anisomicina no actúa sobre los ribosomas de arquebacterias y de eucariotes. La toxina diftérica bloquea el factor de elongación EF-2 de la traducción en arquebacterias y células eucarióticas pero no en eubacterias. Todo esto hace suponer que las arquebacterias, desde el punto de vista evolutivo pudieron considerarse como antecesores comunes de eubacterias y células eucarióticas con una antigüedad de hace unos 4.000 millones de años. En párrafos anteriores se han citado los estromatolitos, que compuestos por materia mineral incluían unas fotobacterias y cuya antigüedad se remonta a unos 3.500 millones de

años. Estas fotobacterias muy bien pudieran ser arquebacterias halófilas con un fotometabolismo especial como ya se ha mencionado. En la década de los ochenta se describió una supuesta secuencia ancestral de todas las moléculas conocidas de t-RNA. La secuencia del t-RNA Met de la arquebacteria *Thermoplasma acidophilum* coincide casi exactamente con la encontrada teóricamente como "secuencia magistral". Todo lo expuesto induce a pensar que la aparición de la vida sobre la Tierra pudo haber ocurrido hace 3.500 ó 4.000 millones de años y que pudieron haber sido estas arquebacterias, como su nombre indica, las bacterias más antiguas conocidas (54).

Queda aun una pregunta flotante: ¿Antes de surgir las arquebacterias, presuntas primeras formas de vida, existieron otras formas de vida más simples, más primitivas?.

No se debe rechazar la idea de que una bacteria por simple que sea está dotada de una maquinaria bioquímica molecular que encierra una complejidad nada desdeñable. Gran número de reacciones bioquímicas y rutas metabólicas encontradas en bacterias, y sus mecanismos de

bacterias como organismos muy simples de actividad vital, también conoceremos microorganismos más simples aún como son los *Mycoplasmas*, las formas L de las bacterias y avanzando mas aún en la simplicidad llegamos a los virus (nucleoproteínas) que sin tener capacidad vital son capaces de reproducirse usando el arsenal enzimático y nutritivo de una célula viva.

Todas estas consideraciones nos llevan a la postura lógica, tal vez simplista, de que la materia viva, es decir el material químico donde se puede desarrollar la vida, tuvo que formarse, tuvo que ir de menos complicado a más estructurado y organizado. Primero tuvieron que

bacterias como organismos muy simples de actividad vital, también conoceremos microorganismos más simples aún como son los *Mycoplasmas*, las formas L de las bacterias y avanzando mas aún en la simplicidad llegamos a los virus (nucleoproteínas) que sin tener capacidad vital son capaces de reproducirse usando el arsenal enzimático y nutritivo de una célula viva.

De esta manera se han obtenido conclusiones acerca de su edad y de sus distintos períodos de formación. Las reliquias biológicas (fósiles) encontradas en las distintas capas de la corteza terrestre, los minerales con iones reducidos encontrados en algunas formaciones rocosas, los componentes orgánicos hallados en distintas zonas del planeta (fósiles moleculares) han permitido obtener una sucesión de datos que nos pueden proporcionar una idea acerca de la antigüedad de la Tierra y de la aparición en la misma de los primeros auténticos seres vivos. En este sentido es conveniente definir e incluir en el concepto de seres vivos aquellos organismos con capacidad de autonutrirse y autorreproducirse, es decir, lo que podríamos llamar hoy día autonomía completa para generar copias exactas a sí misma a lo largo de generaciones y de evolucionar gradualmente a más largo plazo dando origen a las especies biológicas hoy día conocidas. Pero las formas de vida más primitivas en el sentido indicado dada su complejidad bioquímica, aunque aparentemente sean simples, no pueden de ninguna manera haberse formado de repente; han tenido que ir precedidas de una agrupación de moléculas sin vida (en el sentido indicado anteriormente) que fueron interaccionando entre sí hasta organizarse en los precursores de las célula vivas llamadas "protobiontes" y "eobiontes". Desde este momento hay que comenzar a intuir desde el punto de vista químico cómo se formaron las primeras moléculas relacionadas con las actualmente existentes en los seres vivos y que constituyen sillares estructurales de las macromoléculas de los organismos vivos. Podríamos decir que se trata de un método inductivo. A partir de los organismos actualmente existentes y conocidos sus constituyentes se puede predecir cuáles fueron sus constituyentes primordiales. A estos efectos hay que remontarse a los principios, es decir, a los orígenes de la Tierra para, en virtud de la composición química de esta y de las condiciones físicas y físico-químicas entonces existentes, poder especular sobre la formación de estas biomoléculas, sillares estructurales de las actuales macromoléculas biológicas. Hay necesariamente que volver a la composición de la Tierra en las condiciones primitivas y de ahí deducir e inducir cómo se pudieron generar sus actuales componentes biológicos. Según las teorías de la Cosmofísica y de la Astrofísica, hace unos 16.000 millones de años se inició el desarrollo del Cosmo al comprimirse en un pequeño volumen el conjunto material del Universo. Se produjo el "Big Bang" a una temperatura de millones de grados, separándose de forma explosiva las partículas elementales que reaccionaron para formar átomos, principalmente H_2 y He. Esta primitiva explosión provocó la expansión a gran velocidad de las galaxias formando miles de estrellas. Se calcula que la edad de nuestra galaxia sea de unos 12.000 millones de años y la del Sol

de unos 5.000 millones de años. El sol contiene junto a los átomos ligeros H y He, átomos más pesados como C, N, O, Fe, etc... En virtud de esto la consolidación de la Tierra, hace 4.600 millones de años, a partir de gas, polvo y fragmentos de las nebulosas, tuvo lugar de forma muy rápida entre 100.000 y 1.000.000 de años. En principio la temperatura aumentó, después se produjo un enfriamiento y después se mantuvo una temperatura alta debido a la radioactividad. El calentamiento produjo una salida hacia el espacio de los átomos ligeros. En comparación con el Sol, la Tierra de hoy en día, es más pobre en H_2 y He que la nebulosa de origen. La gravedad terrestre fué suficiente para retener los átomos más pesados como C,N,O y otros. Se supone, no obstante, que el H estuvo presente en la Tierra durante mucho tiempo.

Por irradiación, la Tierra fue enfriándose formando una corteza a través de la cual fluyen gases. Estos gases forman una segunda atmósfera. Esta atmósfera contenía H_2 que se mantuvo durante largo tiempo. La temperatura de la Tierra fue bajando, manteniéndose mucho más alta que la actual. Los átomos se unieron y formaron moléculas como metano (CH_4), amoníaco (NH_3) y agua (H_2O); ésta estaba en forma de vapor en la atmósfera y en forma líquida en el océano primitivo. La tabla siguiente expresa las constantes de equilibrio de las reacciones de estos elementos.

Constantes de equilibrio de reacciones entre las sustancias de la atmósfera primitiva, a 25° C

$O_2 + 2H_2 \rightleftarrows 2H_2O$	$4 \cdot 10^{41}$
$CO_2 + 4H_2 \rightleftarrows CH_4 + 2H_2O$	$7 \cdot 10^{21}$
$C + 2H_2 \rightleftarrows CH_4$	$8 \cdot 10^{8}$
$N + 3H_2 \rightleftarrows NH_3$	$7 \cdot 10^{3}$

(Según Ponnaperumra)

Esto indica que las reacciones se desplazaban en el sentido de la formación de hidruros sobre todo en exceso de H_2, lo que ocurría en la atmósfera primitiva. Hay que admitir que la concentración de H_2 fue disminuyendo poco a poco durante los primeros 1.500 millones de años,

lo que constituyó un factor importante en la evolución química de componentes formados por C, N y O resultando esto sumamente decisivo para la biogénesis.

Sustancias orgánicas más complejas pudieron formarse a partir de los hidruros antes mencionados de la atmósfera primitiva y debido a las condiciones reductoras se pudieron conservar y acumular. El H_2 a medida que fue escapándose hacia el espacio provocó el que más y más moléculas de CO_2 y N_2 se fueran acumulando. El agua, a juzgar por la K_e de su formación es sumamente estable por lo que se mantiene tanto en forma de vapor como líquida. En consecuencia la segunda atmósfera era rica en H_2O, CH_4 y NH_3, y puesto que el valor de K_e para la reacción de $N_2 + 3H_2$ no es muy grande y su velocidad de reacción es pequeña, esta segunda atmósfera fue enriqueciéndose en N_2. Por otra parte el NH_3 dando lugar a NH_4^+, se pudo absorber en las arcillas y otros minerales lo que permitió que su concentración en la atmósfera fuera más bien baja. Todo esto condujo a la formación de una tercera atmósfera constituida fundamentalmente por CO_2 y N_2 y que se formó después de la pérdida total de H_2 de la segunda atmósfera antes mencionada. Esto tal vez provocó la formación de compuestos superiores de carbono formados por vías prebióticas. Puesto que se ha establecido que la evolución química abiótica y la evolución biológica pudieron haber transcurrido al menos en parte paralelamente durante algunos períodos de tiempo, se puede muy bien admitir que en esta época, hace unos tres mil millones de años, los organismos vivos ya existentes contribuyeron al ya citado cambio de la composición de la atmósfera. Se podría hablar de una cuarta atmósfera rica en oxígeno. Esta atmósfera actual tiene aproximadamente un 21% de O_2,el cual se produce por la fotosíntesis de los vegetales. Se supone que hace unos 1.800 millones de años se pudo haber formado una atmósfera con sólo un 1% de O_2. También se sabe que en el período ordovicico de la era paleozoíca (primaria) de hace sólo unos cuatrocientos millones de años, cuando se conoce que existían las grandes formas animales, la concentración de O_2 en la atmósfera era sólo de un 2%. Estudios estratigráficos en sedimentos del período arcaico, que contenían Fe en forma de piritas y otros sulfuros minerales han manifestado que estos compuestos, eran inestables en presencia de aire oxigenado y que al menos la proporción de O_2 de este aire tendría que ser inferior al 1%. Ejemplo de esto se encuentran en minerales como la uraninita, de sedimentos de hace unos 1.800 millones de años, que indican que hasta entonces el aire debería ser anóxico. En cambio sedimentos con hematites (Fe_2O_3) tienen que haberse formado en aire con oxígeno, al menos con una proporción del 0,02%. Todo esto permite deducir y concluir que

la aparición del oxígeno en la atmósfera como consecuencia de la fotolisis del agua por los organismos fotosintéticos produjo un profundo cambio en la evolución química del planeta: **a)** aparecen estratos con óxidos minerales; **b)** se acumula O_2 en la atmósfera; **c)** se forma la capa de ozono en las zonas altas de la atmósfera debido a la acción de la radiación U.V. sobre el O_2; **d)** se filtran las radiaciones U.V. que inciden sobre la Tierra; **e)** los organismos vivos que estaban sumergidos resguardados de los efectos nocivos de los mencionados rayos ultravioletas de onda corta, evolucionan emergiendo de las aguas y cubriendo la Tierra.

Se supone que hace unos 2.500 millones de años el oxígeno que cubría la Tierra era suficiente para generar ozono y proteger así la vida sobre este planeta, y que de esta manera la superficie de los océanos se viese cubierta por organismos fotosintéticos, que formaron cada vez mayor cantidad de oxígeno, con lo que surgió la vida aerobia. Aparece el metabolismo respiratorio. La evolución química se vió también influenciada por la temperatura.

En la presente tabla se expresan posibles temperaturas según las distintas edades de la Tierra.

Hace 4.000 millones de años	130 °C
Hace 3.000 millones de años	65-70 °C
Hace 2.000 millones de años	38 °C
Hace 1.200 millones de años	20-30 °C

Estos datos de temperatura se han obtenido, basados en que una vez formada y consolidada la Tierra, la temperatura de ésta vino determinada por la radiación solar y por la composición de la atmósfera, que produce el llamado efecto invernadero, reteniendo el calor recibido. Así pues según cálculos teóricos suponiendo una atmósfera altamente rica en H_2 y por otra parte mediante estudios de la razón isotópica en nódulos de sedimentos de diversas edades en los que se determinó el contenido en $^{18}O/^{16}O$ y $^{2}D/H$ se ha llegado a calcular la temperatura de la Tierra en distintas edades.

Aparte de los datos sobre de la composición de la atmósfera, en las diversas etapas de la evolución química, se conoce que, después del célebre "Big Bang" la gravedad hizo que se agregaran gases y partículas cósmicas y formaran masa heterogéneas de gran densidad, que formaron planetas, entre ellos la Tierra. Se sabe que en las formaciones cósmicas el oxígeno, el nitrógeno y el carbono son los elementos más frecuentes después del H_2 y el He. No siendo ya la temperatura muy elevada, resulta probable que estos átomos reaccionaran formando H_2O, NH_3, CH_4, HCN, como se ha indicado previamente. Con medidas espectrofotométricas y con ayuda de radiotelescopios, se han detectado estos compuestos y algunos más complejos, como derivados acetilénicos y aldehídicos, en otros planetas. Todo esto indica que muchos compuestos de carbono más simples o más complejos pudieron estar presentes en los primeros momentos de la formación de la Tierra. El estudio de los meteoritos, como mensajeros del espacio, ha demostrado que muchos de ellos contienen hasta un 5% de una sustancia negra carbonosa, que juntamente con ciertos silicatos forman las llamadas "condritas carbonosas". El material carbonado está formado por polimeros con ciertas estructuras aromáticas, insolubles en agua. Una pequeña fracción soluble en disolventes orgánicos está formada por compuestos complejos como hidrocarburos (lineales, aromáticos e isoprenoides), ácidos grasos, y compuestos heterocíclicos en pequeñas cantidades como adenina, melanina y porfirina. También se han encontrado aminoácidos, tales como Alanina, Glutamato, Valina y Prolina. La presencia de mezclas racémicas de estos aminoácidos parece revelar su origen abiótico. Estos datos se han encontrado en meteoritos cuya edad se cifra en unos 4.500 millones de años. Aunque existen algunas dudas sobre la introducción de artefactos en las medidas y determinaciones, todos los datos existentes parecen apuntar hacia la formación abiótica de los compuestos carbonados, las "condritas carbonosas" de los meteoritos. Todo indica la gran variedad de compuestos carbonados, algunos de los cuales constituyen moléculas esenciales en la evolución química hacia la vida.

Charles Darwin (20) teniendo en cuenta las ideas de Pasteur en contra de la generación espontánea, consideró que esas ideas no eran estrictamente relevantes con respecto al origen de la vida millones de años antes de que se produjera el proceso de selección natural (21). Darwin aseguraba que cualquier proteína formada a partir de aminoácidos y, luz, calor, electricidad, etc.. hace millones de años, en la actualidad hubiera sido destruida o absorbida, lo que no hubiese ocurrido antes de que surgiera la materia viva. Se admitió una primitiva existencia de una "sopa caliente" y se extendió la hipótesis acerca del origen de la vida en

la Tierra a partir de un conjunto de biomoléculas precursoras formadas en un océano primitivo.

En 1924 el bioquímico ruso A.I.Oparin (64)(65) estudió un conjunto de reacciones químicas, que pudieron haber producido posibles biomoléculas en el período precambiano, en base a lo que ya se conocía sobre la química de la Tierra y del sistema solar en conjunto, además de la bioquímica de las grandes rutas metabólicas, de la fermentación en relación con la glicolisis y del metabolismo de ciertas bacterias quimioergónicas que fijan dióxido de carbono, utilizando como donadores de electrones compuestos inorgánicos tales como sulfuros, nitritos, iones ferrosos etc.. Estas reacciones podrían ser producidas por la transformación por el agua de carburos y nitruros metálicos para originar hidrocarburos y amoníaco respectivamente, por la condensación del formaldehído para originar azúcares, y por formación de polímeros a partir de aminoácidos. Posteriormente (1929) Haldane (39) en su articulo "Origen de la vida" expuso una idea similar a la de Oparin acerca de cómo surgieron los sistemas vivos a partir de las moléculas llamadas prebióticas. La atmósfera era muy reductora y carecía de oxígeno. En consecuencia las bacterias primitivas fueron anaeróbias, desarrollando su quimismo vital por fermentación. Las radiaciones U.V. procedentes del sol penetraban varios metros a través de las capas acuosas del mar, que contenía CO_2 disuelto y NH_3 para formar un conjunto de compuestos orgánicos. Así pues el océano se fue poco a poco convirtiendo en una sopa diluida en la que se fueron elaborando un conjunto de compuestos orgánicos, algunos de proporción similar a los virus, y que podrían replicarse en un proceso análogo a la cristalización. Esta etapa pudo ser seguida por la aparición de las primeras células, por la adquisición de una membrana lipídica y de otros compuestos que las estructuraban después de muchos intentos.

Cuando los océanos quedaron exhaustos de reservas nutritivas debido a la transformación fermentativa anaeróbica de estas, los primitivos organismos volvieron a captar directamente la energía solar por la fotosíntesis. Pudo por tanto haber sólo un origen ancestral común para todo el mundo orgánico, ya que las biomoléculas derivan solamente de azúcares de la serie D y de aminoácidos de la serie L. La hipótesis de Oparin-Haldane sobre la aparición en la Tierra de sistemas organizados con propiedades autocatalíticas y heterocatalíticas en los océanos, que cual una especie de "sopa primitiva", constituyen un vasto laboratorio químico movido por la radiación solar, fue tomada muy en cuenta por diversos autores (69), que basándose en los experimentos de Neurospora

realizados por Beadle y Tatum (3) postularon que cada paso individual de una ruta biosintética estaba controlado por una enzima ("un gen enzima"), y concluyeron que la síntesis bioquímica había evolucionado hacia atrás, desde productos complejos hasta precursores más simples. El océano primitivo tuvo que contener una gran abundancia de moléculas complejas, tales como aminoácidos, cantidad que fue disminuyendo al irse incorporando a las proteínas y otros productos de los organismos primitivos. Los organismos que desarrollan la capacidad de sintetizar moléculas complejas a partir de moléculas más simples (precursoras) sobrevivieron en tanto en cuanto existiese cantidad suficiente de las precursoras. Después se fueron desarrollando rutas biosintéticas que dependían últimamente de sustancias inorgánicas solamente, como fue el caso de las bacterias autotróficas. Esto parece indicar que en principio fue la síntesis abiótica de moléculas precursoras, que interaccionando originaron moléculas más y más complejas, las cuales sirvieron por un lado de material de partida estructural para la formación de materia organizada presumiblemente con propiedades vitales, que pudieron evolucionar para que surgieran los protobiontes y de estos los eobiontes, y por otra parte para servir de sustancias nutritivas a los organismos primitivos. Así pues en el posible proceso de evolución química se provocó la aparición de moléculas cada vez más complejas, con más energía libre acumulada; estas moléculas derivaron hacia una evolución ya de tipo biótico, que pudo ocasionar la aparición de formas organizadas, con capacidades autocatalíticas (de duplicación), y heterocatalíticas degradativas de obtención de energía, lo que permitió la transformación de las mencionadas moléculas complejas en otras más simples que a su vez serían precursoras de otras en el proceso biótico evolutivo.

De aquí se puede deducir que hubo una evolución química muy perfecta que dio origen a complicadas estructuras moleculares de las cuales surgió la materia viva. Esta materia viva utilizando rutas metabólicas degradativas en las condiciones físico-químicas de la tierra primitiva pudo nutrirse y autoduplicarse hasta agotar las reservas nutritivas, es decir los materiales químicos inertes de los que surgió. Al quedar la "sopa primitiva" exhausta de los productos originales de gran contenido energético, las formas de vida existentes hubieron de evolucionar cambiando su metabolismo degradativo a biosintético, utilizando otra forma de energía. Aparecen por tanto los primeros organismos fotosintéticos, capaces de sintetizar compuestos complejos a partir de compuestos muy simples reducidos y de la energía solar (50)(51)(52). Las sustancias simples reducidas se van agotando. Van quedando en la "sopa primitiva" prácticamente HCO_3^-, NH_4^+, H_2O, PO_4^{3-},

SO_4^{2-}, Cl^-. Es sabido que para que se sinteticen sustancias orgánicas por muy simples que sean, a partir de los citados compuestos es necesario poder reductor. La única molécula reducida existente en abundancia en la tierra primitiva y en la actual es el agua, pero este compuesto es muy mal reductor. Para que pueda reducir hace falta una fuerte energía que arranque esos hidrógenos de la molécula; esa energía es la luminosa. Surgen los organismos fotosintéticos (fotolitotróficos)(82). Aparecen las complicadas rutas biosintéticas que aseguran las necesidades moleculares de su material biológico (10)(11)(50)(51)(52). Puesto que la atmósfera se va enriqueciendo en oxígeno, este elemento sometido a una especie de evolución química se transforma en parte, con el concurso de las radiaciones ultravioletas de la luz solar en ozono, que se sitúa en las capas altas de la atmósfera. Este ozono que es opaco a la radiación ultravioleta de onda corta impide que estas radiaciones lleguen a la tierra con un efecto letal. Los organismos que en un principio estaban protegidos por las capas superficiales de los océanos primitivos emergen a la superficie y cubren además las costas, los continentes y surgen los organismos que consumen oxígeno, es decir el proceso respiratorio de producción de energía (organismos quimiorganótroficos) (82). Ya la radiación U.V. no es tan intensa ni letal. La radiación luminosa roja de longitud de onda larga es suficientemente energética para ser aprovechada. Coexisten por tanto dos formas importantes de producir energía una primaria a partir de la luz y otra secundaria de las oxidaciones biológicas, con el concurso del O_2 del aire.

Como ya se ha indicado el conjunto de los organismos vivos en el proceso de evolución biológica comienza con un grupo de organismos muy simples (bacterias muy primitivas) llamados quimioergónicas que utilizaron por fermentación los compuestos complejos que por otra parte pudieron originar la materia viva; su metabolismo fue fundamentalmente catabólico. Siguen a estos un conjunto de organismos más evolucionados que utilizan la luz como fuente de energía y compuestos simples para la síntesis de su materia celular. Son los quimiofotoergónicos (82), que están representados por un grupo de bacterias verdes y purpúreas, reliquias de tiempos remotos. Al acumularse en la tierra, compuestos muy simples y oxidados, aparecen los organismos fotoergónicos (51), que son aquellos que obtienen de la luz la energía para sus procesos vitales y son capaces de asimilar, utilizando el poder reductor resultante de la fotolisis del agua, el CO_2 y NO_3^-. Puesto que asimilan compuestos inorgánicos con el concurso de la luz se llaman fotolitotróficos; son las algas y plantas verdes. Finalmente el proceso evolutivo conduce de nuevo a los organismos quimioergónicos que utilizan la energía química

contenida en los compuestos que metabolizan mediante reacciones intermoleculares de oxido-reducción con el concurso del O_2; son quimiorganotróficos, pues usan compuestos orgánicos. Entre ellos se encuentran seres tan evolucionados como el hombre (50)(51). Existen unos organismos muy especializados llamados quimiolitotróficos (82) que pertenecen también al grupo de los quimioergónicos, que asimilan CO_2 y obtienen su energía de procesos químicos oxidativos de compuestos inorgánicos. Entre ellos se encuentran las bacterias nitrificantes, sulfurosas, ferruginosas y bacterias del hidrógeno (82). Así pues puede inferirse de lo expuesto que una vez que surgió la materia viva en la tierra las reacciones metabólicas de los organismos vivos fueron cambiando la composición del medio ambiente, forzando los procesos evolutivos por adaptación metabólica a las nuevas características químicas resultantes de los cambios producidos. Se puede concluir que primero se produjo una evolución molecular que llegó a un grado tal de complejidad que ocasionó la formación de la materia viva. Esta materia viva con su capacidad para captar la energía química de las moléculas del entorno se multiplicó, transformando el medio circundante. Este medio transformado, más simple provocó el cambio evolutivo a otras formas de vida que utilizaran compuestos más simples, lo que comportó otro cambio en la composición química del medio, que a su vez determinó que surgieran por evolución seres vivos con otras funciones metabólicas; y... así sucesivamente. En resumen, se puede establecer, que prácticamente desde el principio de la formación de la tierra ya se produjo una evolución química abiótica que culminó con la aparición de la materia viva. Esta materia viva, adaptada a las condiciones químicas primitivas desencadenó una evolución química molecular (evolución bioquímica), que en diversas etapas provocó a su vez la evolución biológica. De esta manera al aparecer en la tierra la materia viva, fue ésta la que determinó la aparición de organismos cada vez más evolucionados, debido a los cambios químicos que estos a su vez ejercían en el entorno. Se puede concluir que debido a la aparición de la materia viva la evolución química del planeta no se ha paralizado, y hay que admitir que ...continua y ...continuará.

4.- LAS AGUAS PRIMITIVAS

Al formarse la corteza terrestre sólida (la litosfera), el agua se acumuló en la atmósfera en forma de vapor, pero posteriormente se fue depositando en ciertas depresiones de la Tierra en forma líquida. En un principio la cantidad de agua en la Tierra no era muy abundante, (una

décima parte de la cantidad actual) pero posteriormente, debido a la actividad volcánica, la Tierra fue enriqueciéndose en este precioso líquido, constituyendo los actuales océanos. La existencia de pequeños depósitos de agua en la Tierra primitiva favoreció en cierta manera el desarrollo de la vida. En un principio las aguas que invadían la Tierra tenían una proporción de sal inferior a la actual. La capacidad reductora era muy intensa debido a la composición de la atmósfera primitiva. Las capas superiores de las aguas no eran propicias para el desarrollo de la vida, ya que las intensas radiaciones U.V. que recibían lo impedían. Estas primeras capas actuaban de filtro permitiendo el desarrollo de la vida sólo en capas más profundas. Estas capas aptas con capacidad para el desarrollo vital fueron cada vez más superficiales, ya que al irse disolviendo en las aguas ciertos productos de síntesis abiótica, éstos pudieron actuar de filtro a las mencionadas radiaciones U.V. permitiendo que la posibilidad de vida fuera acercándose cada vez más a las zonas más superficiales de las aguas oceánicas. Ello no obstante determinó que quizás a unos decímetros por debajo de la superficie las aguas pudieran ser tranquilas, no removidas y con mayor concentración de moléculas de formación abiótica, las que al no ser alcanzadas por las radiaciones y al no ser elevadas por el oleaje, pudieron quedar absorbidas por el lodo de los fondos y concentradas allí. Así se pudo haber formado la "sopa primitiva" que sirviera de nutriente a los seres primitivos.

Se ha hablado anteriormente de la formación abiótica de hidrocarburos. Estos hidrocarburos insolubles en el agua, y de menor densidad que esta, pudieron quedar formando una capa superficial de aceite de incluso algunos metros de espesor. Esta capa actuaría de filtro protector y , además, al transformarse suministraría materiales nuevos a la mencionada "sopa primitiva". Las gotas finísimas de estos aceites que se pudieron formar por la agitación de las aguas podría englobar otras sustancias formando los protobiontes de los que ya hemos hablado, es decir, los primeros organismos vivos formados abioticamente, sin intervención de otros organismos progenitores.

5.- LA EVOLUCION QUIMICA

Después de este planteamiento esquemático, a grandes rasgos, de la evolución de los organismos vivos paralelamente a los cambios químicos concomitantes a esta evolución, resulta obligado remontarse a los primeros tiempos de la formación de las moléculas más simples para llegar después a esbozar la formación de la materia compleja heterogénea

y organizada que puede ser sustrato de actividad vital, la que denominaremos materia viva. En páginas anteriores al hacer un estudio de la historia de la Tierra, se ha postulado, que la existencia de vida en la tierra se demuestra por la aparición de fósiles definidos. Estos fósiles se remontan a la era arcaica, que justamente con las eras posteriores y tiempos actuales constituyen el eon Fanerozoico. Este eon, comienza hace unos 570 millones de años de la historia de la Tierra. En este eon Fanerozoico y en su era arcaica o agnostozoica, los fósiles encontrados son poco definidos, siendo su duración indeterminada. Se ha mencionado también que el planeta se formó a partir del polvo cósmico y de gas hace 4.600 millones de años. Las sustancias químicas orgánicas podrían provenir de los meteoritos, de la Atmósfera, o de emanaciones de magmas eruptivos profundos. Las elevaciones de la temperatura en la Tierra producidas por los choques de los meteoritos y por la falta de irradiación debida a la capa gaseosa que cubría nuestro planeta tal vez se hayan destruido en la superficie terrestre todas o algunas huellas de vida en las épocas mas tempranas de la historia de la Tierra.

Se ha mencionado también que la arquebacterias, (bacterias termófilas, bacterias formadoras de metano, bacterias halófilas, etc...), pueden ser reliquias antiguas cuya aparición se calcula hace unos 4.000 millones de años. Las bacterias purpúreas fotosintéticas, parecidas a las cianobacterias o algas azul-verdosa pudieron haber surgido hace 3.500 millones de años. También se expuso al principio que si conocemos a las bacterias como organismos muy simples de actividad vital, también conoceremos microorganismos más simples aún como son los *Mycoplasmas*, las formas L de las bacterias y avanzando mas aún en la simplicidad llegamos a los virus (nucleoproteínas) que sin tener capacidad vital son capaces de reproducirse usando el arsenal enzimático y nutritivo de una célula viva.

Todas estas consideraciones nos llevan a la postura lógica, tal vez simplista, de que la materia viva, es decir el material químico donde se puede desarrollar la vida, tuvo que formarse, tuvo que ir de menos complicado a más estructurado y organizado. Primero tuvieron que formarse las moléculas más pequeñas y después las de mayor tamaño, pasando por las de grado intermedio. Las moléculas de mayor tamaño se constituyeron en macromoléculas de diversa naturaleza, estructura y características químicas, con capacidad de interaccionar unas con otras así como con las pequeñas moléculas, dando lugar a agregados organizados con actividad química. En sustratos complejos como el descrito, pudo haber surgido en un momento una capacidad autonómica de

autoduplicarse (autocatalítica) y de transformar adecuadamente los compuestos químicos circundantes en su propio beneficio, con fines energéticos y sintéticos. Esto es lo que puede ser la transformación en "materia viva", es decir la adquisición de la actividad vital.

5.1.- Formación de las pequeñas moléculas

Se ha mencionado anteriormente que los organismos más antiguos pudieran haber surgido hace 3.500 ó 4.000 millones de años. Estos datos cronológicos nos obligan a pensar que puesto que un organismo vivo primitivo es sumamente complejo, por pequeño y simple que parezca ser, el primer organismo tuvo que haber surgido después de varias etapas de síntesis, de "intentos" de su formación. Esto permite asumir que quizás ya desde el comienzo de la consolidación de la Tierra surgieron por reacciones químicas moléculas sencillas con finalidad biológica, es decir, moléculas que podemos llamar según los casos intermedias o sillares estructurales y todo esto tuvo que suceder previamente a la aparición de la materia viva es decir, en condiciones físicas y químicas llamadas "prebióticas". Para ello ha sido preciso conocer la composición de la Tierra primitiva, en lo que concierne a la Litosfera, Hidrosfera y Atmósfera de aquellos tiempos Prebióticos. Estas primitivas moléculas o moléculas primordiales tuvieron que formarse en un medio o "caldo primitivo de cultivo" donde pudo producirse la "generación espontánea" de una primitiva célula viva.

Diversos investigadores, han experimentado cuales son las sustancias que pueden formarse por la acción de las diversas formas de energía a partir de los compuestos o elementos químicos muy simples que entonces pudieran estar presentes en la Tierra. Se ha indicado ya que la agregación de la Tierra tuvo lugar hace unos 4.600 millones de años. Esta agregación duró entre 100 y 1.000 años a una temperatura elevada. La composición de la tierra en sus principios era parecida a la nebulosa primitiva que prácticamente es igual a la que tiene el Sol en el que predomina la alta proporción de H_2 y He. Al enfriarse la Tierra perdió gran parte del H_2 que difundió al espacio sideral. La gravedad terrestre retuvo elementos como C, N, O y otros aún mas pesados, creándose una segunda atmósfera que aun contenía H. Se supone que a la temperatura de la corteza terrestre, cuando se produjo su enfriamiento y consolidación, debido a la presencia de Hidrógeno, se formaron moléculas como metano, amoníaco y agua. Esta atmósfera reductora se mantuvo entre 500 y 1.000 millones de años, lo cual quiere decir que

desde la formación de la Tierra, hace aproximadamente 4.600 millones de años hasta hace unos 3.500 ó 4.000 millones de años se pudo producir una evolución química abiótica, produciéndose compuestos superiores formados por H, C, N, O, lo que resultó sumamente transcendente para la aparición de la materia viva. Esta evolución química abiótica pudo haber durado, hasta hace unos 3.500 millones de años, ya que probablemente los fósiles más antiguos tengan esa edad. Es interesante que ese lapso de tiempo de unos mil millones de años en los que se sitúa la evolución química abiótica (los primeros períodos del eón criptozoico) es prácticamente el doble del que se necesitó para que se diferenciaran los grandes animales y las plantas superiores, tiempo que va desde el precámbico a nuestros días, lo que significan unos seiscientos millones de años.

No cabe duda que para conocer la formación de las pequeñas moléculas, no se puede recurrir a la búsqueda de sus reliquias en los estratos terrestres. Es obvio que estas moléculas, relativamente inestables, hubieran sido destruidas por los cambios físicos y químicos experimentados por la Tierra y por los organismos surgidos ya en épocas posteriores. Para conocer la posible existencia y formación de estas moléculas sillares hay que remontarse al conocimiento de la composición de la atmósfera, hidrosfera y litosfera en aquellos momentos primitivos de la historia de la Tierra, es decir en el período de tiempo comprendido entre unos 4.600 millones de años y 3.500 ó 4.000 millones. Para llegar al conocimiento de la posible existencia de las mencionadas pequeñas moléculas sillares estructurales ha habido que tratar de reproducir en el laboratorio las distintas condiciones físicas y químicas de la Tierra primitiva, realizando los experimentos llamados de simulación.

Todos estos experimentos se han basado en las hipótesis propuestas por Oparin (1924) y Haldane (1929), que indicaron que las condiciones físico-químicas de la Tierra en los tiempos primitivos pudieron conducir a la formación de moléculas precursoras y sillares que constituyen las bases de las moléculas biológicas hoy conocidas. Anteriormente, ya en 1871, Darwin (21) indicó que si en los primeros tiempos se hubiera formado en las condiciones apropiadas alguna proteína, ésta hubiese sido instantáneamente devorada o absorbida, lo que no hubiera ocurrido si esto hubiese tenido lugar antes de que aparecieran las primeras formas de vida. Por lo tanto, insistimos, que ha sido necesario reproducir en el laboratorio las condiciones primitivas de la Tierra y realizar reacciones que pudieran dar lugar a compuestos análogos a los que hoy conocemos como constituyentes de la materia viva. Los primeros trabajos en este

sentido sobre simulación de las condiciones primitivas de la tierra y de las reacciones que en estas condiciones pudieran tener lugar, fueron realizadas por Stanley S. Miller y M.C. Urey en 1959 (58) en la Universidad de Chicago. Estos investigadores pusieron de manifiesto que descargas eléctricas en un medio sin oxígeno y rico en moléculas muy simples como el metano, o el amoníaco podían dar lugar a algunas moléculas sillares como son los aminoácidos, constituyentes fundamentales de las proteínas. Otras investigaciones como las llevadas a cabo por Calvin en 1961 (11), utilizando irradiación radioactiva o ultravioleta en una atmósfera reductora, lo que se suponía constituía la atmósfera terrestre en la época de la aparición de la vida, condujeron prácticamente a los mismos resultados. Posteriormente se supuso que la atmósfera terrestre inicial no era tan reductora y mucho mas rica en CO_2. Así pues se investigó si fuera de la Tierra o en los meteoritos o bólidos que impactaban en la Tierra se podían concentrar moléculas orgánicas (18). Efectivamente en los meteoritos han sido encontrados numerosos tipos de aminoácidos, así como de moléculas orgánicas muy reactivas. Esto ha permitido a investigadores como Crick, el descubridor de la doble hélice del DNA y otros a proponer un origen extraterrestre de la vida. Todo esto indicaba que en condiciones abióticas no era difícil que se produjeran moléculas orgánicas a partir de C, H, O y N.

Actualmente se puede admitir que un conjunto de moléculas orgánicas intermedias o sillares pueden haberse producido abioticamente. Así por ejemplo, los datos de Miller (56)(57)(58)(59)(60) obtenidos mediante descargas eléctricas en una mezcla de CH_4, NH_3, H_2O y H_2 muestran que en estas condiciones se obtuvieron ácidos orgánicos como fórmico, glicólico, láctico, acético, propiónico y ácido succínico, aminoácidos como glicina, alanina, beta-alanina, ac. alfa-aminobutírico, ac. aspártico y ac. glutámico, así como derivados metilados de algunos de ellos y la urea y metilurea.

Aparte de lo expuesto es interesante señalar que un conjunto de aminoácidos se formaron al someter CO_2 y N_2 a descargas eléctricas en presencia de CH_4 y NH_3. Lo mismo se obtuvo cuando se sometió a irradiación HCN disuelto en agua. La influencia de altas temperaturas simulando las emanaciones volcánicas (900 a 1000° C),se investigó también en relación la posible formación de aminoácidos. Los resultados manifestaron la existencia de 14 aminoácidos diferentes. También se ha detectado la formación de una serie de aminoácidos a partir de NH_2-CN, así como de NH_3 y HCOH en tratamientos a altas temperaturas; en estas condiciones se formó además urea. Todo esto trata de mostrar que los

aminoácidos pudieron formarse en las condiciones físico-químicas de la Tierra primitiva por muchos caminos con excelentes rendimientos, siendo un total de 14 aminoácidos los que se han encontrado en estas condiciones. A este respecto es digno de mención que han sido hallados los aminoácidos aromáticos fenilalanina y tirosina, cuando el metano o el etano se sometían en presencia de NH_3 a descargas eléctricas, calor o radiación U.V. En relación con las bases nitrogenadas constituyentes de los ácidos nucleícos, también se ha podido demostrar su formación en condiciones prebióticas. Ya en 1963 Ponnaperuma y colaboradores, lograron obtener adenina mediante radiación de electrones de una mezcla de "Gas primitivo", pobre en H. Oró y colaboradores (67)(68) también han logrado la síntesis de timina, y oligonucleótidos. En condiciones análogas, pero bajo la acción de la radiación U.V., o de éstas y calor se han logrado sintetizar a partir de derivados del ácido cianhídrico compuestos tales como xantina, hipoxantina, etc. con rendimientos aceptables. aunque en estas condiciones no se obtuvieron derivados pirimidínicos; y posteriormente se encontró la formación de la base pirimidínica citosina al calentar a ebullición una solución diluida de cianoacetileno y urea. También estos resultados pero con menos rendimientos se han logrado a temperatura ambiente durante una semana, lo que se obtiene con mejor rendimiento cuando la mezcla de reacción era una disolución acuosa de cianato y cianacetileno. Uracilo se obtuvo a partir de urea y acronitrilo o por tratamiento térmico de formaldehido e hidrazina.

Se ha indicado que el HCHO es un compuesto precursor presente en el gas primitivo. Este compuesto al igual que ha podido originar bases pirimidínicas también se ha demostrado que por radiación U.V. de sus disoluciones acuosas ha dado lugar a la formación de pentosas y hexosas. Entre las pentosas se han identificado ribosa y desoxirribosa. En presencia de caolín el rendimiento fue mucho mayor cuando se producía un calentamiento a ebullición del mencionado HCHO como precursor. Esto sugiere que un mecanismo así pudo haber tenido lugar en fuentes termales.

Conocida la síntesis abiótica de bases purínicas y pirimidínicas así como la de azucares, se ha intentado la síntesis de nucleósidos a partir de las bases y los azucares correspondientes; los resultado no han sido muy satisfactorios, aunque en presencia de sal marina se ha logrado con buenos rendimientos la obtención de nucleósidos de purina con diversidad de enlace base-azúcar. Moléculas de mayor complejidad que los nucleósidos indicados son los nucleótidos, es decir los ésteres

monofosfóricos, difosfóricos y trifosfóricos, que constituyen las moléculas reactivas para la formación de las macromoléculas correspondientes a los ácidos nucleicos. Diversos intentos se han realizado para su síntesis. De los ensayos que se han realizado se pueden citar los realizados por Ponnaperuma y Mack en 1965 (74), que obtuvieron nucleósidos monofosfatos y difosfatos calentando nucleósidos secos a partir de fosfato monosódico o monocálcico, condiciones éstas que podrían aproximarse a la Tierra primitiva, tales como sedimentos de sustancias orgánicas en presencia de fosfatos que se pudieran haber formado al desecarse aguas primitivas cercanas a zonas volcánicas. Trabajos realizados por Orgel y colaboradores (66), han puesto también de manifiesto la fosforilación de nucleósidos por una mezcla de urea y fosfato inorgánico, ácido oxálico y apatito, o mediante el mineral estruvita ($MgNH_4PO_4 \cdot 6\ H_2O$), fosfato soluble posiblemente presente en la Tierra primitiva, rica en ión amonio (40). Nucleótidos como UMP y AMP se han obtenido mediante calentamiento de uridina y adenosina con ión fosfato y dicianamida. Más interesante es la obtención directa de CMP mediante descargas eléctricas seguidas de radiación U.V. sobre una mezcla de pequeñas moléculas precursoras tales como CH_4, HCHO, HCN, HC_2CN y H_3PO_4. También mediante irradiación con U.V de adenina, adenosina y fosfatos se han aislado nucleótidos tales como AMP,ADP y ATP. En relación con lípidos o sus precursores, también se realizaron síntesis abióticas. Largas cadenas carbonadas de hidrocarburos se han encontrado entre los productos de la reacción de CH_4 bajo la acción de descargas eléctricas y radiaciones ionizantes, radiaciones que provocan la incorporación directa de CO_2 a una cadena de hidrocarburo originando un ácido graso. Es probable que en alguna época de la tierra primitiva la atmósfera siendo aún reductora contuviese también cierta proporción de CO_2. También se han encontrado ácidos monocarboxílicos de dos a doce átomos de carbono entre los productos de la reacción de CH_4 y H_2O activada por descargas eléctricas. El polialcohol glicerol componente de los glicéridos no ha sido sin embargo encontrado. También moléculas como las porfirinas se han encontrado por reacción del gas primitivo (CH_4,NH_3 y H_2O), activado por descargas eléctricas. Derivados del ácido nicotínico procedentes del heterociclo piridina se han producido mediante descargas eléctricas en el gas formado por etileno y NH_3; y mejores rendimientos cuando la mezcla estaba formada por CH_4, N_2 y H_2O.

Todos estos datos de reproducción en el laboratorio de las condiciones físico-químicas semejantes a las de la Tierra en los tiempos primitivos y de la obtención de moléculas sillares estructurales de las macromoléculas constituyentes de la materia viva que hoy conocemos,

hacen pensar y admitir con plena seguridad que las moléculas componentes de la Tierra pudieron ser idóneas para generar un sustrato adecuado para formación de la materia viva.

5.2.- Formación de macromoléculas

¿Pudieron formarse en las condiciones primitivas de la tierra , en las que se supone no hubo vida, polímeros análogos a los que se encuentran en la materia viva, es decir a los de los distintos tipos de organismos vivos hoy existentes?. Nos referimos a las proteínas y a los ácidos nucleícos, moléculas llamadas hoy "informativas" que constituyen la base de la genética molecular y podríamos decir son los pilares fundamentales en que descansa la actividad vital de la célula.

Habiéndose indicado anteriormente la posibilidad de la síntesis abiótica de aminoácidos y nucleótidos como sillares estructurales, cabe plantearse el que estos en un proceso de evolución química diesen lugar por polimerización a especies moleculares de mayor tamaño y en consecuencia con las características tales que las hacen idóneas para cumplir funciones específicas dentro de la lógica molecular de la vida.

En este sentido se han intentado detectar productos de polimerización de aminoácidos y nucleótidos reproduciendo la composición química y las condiciones físicas de las épocas primitivas de la Tierra, en las que no existía vida alguna.

Se sabe que la polimerización de los aminoácidos se verifica mediante la formación de enlaces peptídicos bajo eliminación de agua. Lo mismo sucede con la polimerización de los nucleótidos para formar los enlaces fosfodiester entre ellos y dar lugar a las cadenas polinucleotídicas que constituyen los ácidos nucleícos. Estos enlaces fosfodiester también se forman mediante la eliminación de una molécula de agua por enlace formado. Las uniones peptídicas se forman en los organismos vivos mediante las formas activadas de los aminoácidos, que encierran energía y favorecen el proceso. La condensación de los nucleótidos se verifica bajo la forma trifosforilada de los mismos.

Si nos trasladamos a las épocas primitivas, hay que deducir que ya entonces se hubo de disponer de polifosfatos, así como de cianoderivados en disolución, además de calor en medio anhidro.

En la década de los sesenta Fox y colaboradores lograron obtener poliaminoácidos calentando a 150-200 °C (29)(30) durante varias horas mezclas anhídras de aminoácidos; estos polímeros eran solubles en el agua y estaban formados por una o dos docenas de aminoácidos. Las uniones eran peptídicas ya que eran hidrolizadas por proteasas. Fueron llamadas "proteinoides" y se encontró que algunos de estos "proteinoides" exhibían cierta actividad enzimática. A temperaturas inferiores a las descritas (75° C) también se ha observado la formación de cadenas aminoacídicas que adquieren el tamaño de unas 100 unidades aminoacídicas. La presencia de lava y de arena activa la polimerización y la presencia de ácido aspártico, al menos en un 10% del total de la mezcla de aminoácidos reaccionantes, resulta ser una condición necesaria. Otros autores (76)(77) han obtenido polinucleótidos mediante ésteres de polifosfatos. Se ha demostrado la producción de oligopéptidos mediante descargas eléctricas en "gas primitivo" . La descarga en una mezcla anhidra de CH_4 y NH_3 proporcionó una sustancia que sometida a hidrólisis dio origen a una docena de aminoácidos. Cuando la polimerización se verifica en medio acuoso es necesaria la presencia de sustancias ricas en energía que actúen como agentes condensantes. Entre estas sustancias energéticas se han usado los polifosfatos, las carbodiimidas y los cianoderivados. Paecht-Horowitz y colaboradores (69) han logrado en 1970 la polimerización de adenilatos de aminoácidos en condiciones prebióticas, observando que la arcilla es un excelente activador de estas policondensaciones. También se han obtenido oligopéptidos a partir de una disolución de HCN y NH_3 calentada a 90° C. Todo esto permite concluir que ya en condiciones prebióticas se produjo una evolución química y una facilidad de formación espontánea de aminoácidos activados (adenilatos de aminoácidos), al igual que ocurre en la célula, como etapa previa a la formación de los aminoacil-t-RNA que conducen a la síntesis de proteínas. El papel de minerales de arcillas como catalizadores de estos aminoácidos activados para su ulterior polimerización es un dato más hacia la necesidad de una estimulación de estas reacciones, que en la evolución biológica ha conducido a la especialización mediante la catálisis. A polímeros de más de 20 aminoácidos se ha llegado en las condiciones arriba descritas.

Otro detalle a tener en cuenta es que las secuencias aminoacídicas de los oligopéptidos obtenidos no son del todo al azar, ya que en los proteinoides obtenidos mediante los tratamientos térmicos descritos no se presenta la misma proporción de los aminoácidos existentes inicialmente en la mezcla reaccionante. Por ejemplo se ha observado que el polímero se enriquece en ácido aspártico preferentemente al ácido

glutámico, aunque ambos se encuentren en la mezcla inicial reccionante en las mismas proporciones,lo que se explica por la mayor estabilidad térmica de unos aminoácidos sobre otros, mayor afinidad de unos aminoácidos por unirse preferentemente con otros, e incluso a la mayor afinidad de ciertos aminoácidos para formar sus derivados activados, como los ya citados adenilatos de aminoácidos. Sin embargo lo indicado anteriormente no prejuzga en modo alguno que por la naturaleza química de los aminoácidos se formen en condiciones prebióticas secuencias aminoacídicas destinadas a funciones y propiedades específicas de los organismos cuando surgiera la materia viva. Actualmente, según los datos de que se disponen, no hay más remedio que admitir, que en lo que se refiere a una posible función biológica de los proteinoides, las secuencias aminoacídicas de estos se han formado al azar, no pudiendo en este sentido esgrimirse ningún argumento teleológico.

Con respecto a la síntesis de ácidos nucleicos los datos experimentales de que se disponen indican una mayor dificultad de que estos se formaran abioticamente. Sin embargo, ya Schramm en 1962 y 1965 (76)(77) describió la síntesis no enzimática de polisacáridos, nucleósidos y ácidos nucleicos en relación con el origen de sistemas de autoreproducción; también ha descrito la síntesis de nucleósidos y polinucleótidos mediante ésteres de metafosfatos. De esta manera se pudieron formar polímeros de largas cadenas. Sin embargo parece ser que las condiciones descritas no se aproximaban a las de los tiempos primitivos. En líneas generales se ha descrito que mediante tratamiento térmico a 65° C de nucleótidos anhidros y polifosfatos se han obtenido oligonucleótidos de unos seis eslabones conteniendo enlaces fosfodiester 3'-5' fosfato ribosa al igual que los RNA de la materia viva. A iguales resultados se ha llegado mediante irradiación con rayos gamma. En este sentido resultan dignos de mención los trabajos de Oró y colaboradores de 1974 (68) que lograron sintetizar oligonucleótidos a partir de una solución acuosa de nucleótidos, en presencia de imidazol, histidina o HCN, y el polipéptido poliornitina. Aunque los rendimientos fueron bajos, en estos experimentos hay que destacar que se formaron enlaces 3'-5 fosfatos y la participación de un polipéptido que pudiera actuar catalizando la reacción, como la replicasa de los organismos vivos.

Trabajos también de Oró y colaboradores (68) han puesto de manifiesto la síntesis de oligonucleótidos, cuando disoluciones de TMP, NH_4Cl y HCN fueron calentadas a 60° C, desecadas, vueltas a calentar y nuevamente disueltas en condiciones que podrían simular los efectos de los mares de los océanos primitivos.

Todos estos resultados han permitido sacar en conclusión que precisamente en las condiciones prebióticas pudieron también sintetizarse a partir de moléculas más simples preexistentes y mediante los estímulos físicos de las descargas eléctricas, las radiaciones o la temperatura, polímeros o macromoléculas análogas en sus estructuras y funciones a las que hoy conocemos que operan en la materia viva. Habida cuenta de que los ácidos nucleicos son macromoléculas informativas es fundamental que estos presenten cierta capacidad de replicarse, es decir de formar copias idénticas que han de ser transmitidas a la descendencia. Esto en el organismo vivo transcurre mediante enzimas replicasas dirigidas por una cadena polinucletídica matriz en la que cada nucleótido selecciona el nucleótido complementario, de forma que la replicasa cataliza la formación del enlace fosofodiester-pentosa 3'-5'. Basándose en la propiedad de las enzimas de acelerar la velocidad de reacciones que en otros casos serían espontáneas y muy lentas, resulta lógico admitir que en cientos de millones de años, en que se realizó la evolución química, se pudieran replicar los polinucleótidos abioticamente lentamente pero con tiempo suficiente como para que los resultados fueran apreciables. Teniendo además en cuenta que los polímeros recién sintetizados pueden servir de molde para otras síntesis se puede concebir la capacidad de producir por este camino cantidades notables de estos polinucleótidos. Conocida que la desnaturalización de la doble hebra de DNA conduce a la separación de cada cadena mediante calentamiento y enfriamiento rápido, es licito admitir que la alternancia de temperaturas entre el día y la noche, permitiría la copia de cada hebra separada durante la noche originando una doble hélice, que se separaría de nuevo por el calor del día formando cadenas individuales para ser de nuevo replicadas. Esta plausible hipótesis resulta difícil de comprobar en el laboratorio. Es posible por tanto en condiciones no enzimáticas realizar la síntesis de una cadena oligonucleótida usando como molde una cadena complementaria en su composición de bases. En este sentido hay que citar que Orgel y colaboradores (49)(66) realizaron la síntesis no enzimática de oligoadenilatos sobre una matriz de ácido poluridilico, en presencia de carbodiimida como agente condensante. Se ha demostrado la conocida complementariedad específica entre U y A, así como la especificidad en cuanto a la serie estérica de los azúcares y a los estereoisómeros; es decir solo se emparejan nucleótidos con D-ribosa siempre que las bases sean complementarias, pero no con un nucleótido con L-ribosa. Así mismo, dentro de la serie estérica D no se emparejan nucleótidos con D-arabinosa. Se ha discutido acerca del posible papel de posible replicasa abiótica de ciertos protenoides de Arginina sobre la replicación de polinucleótidos. Se explica el fenómeno mediante ciertos

enlaces iónicos entre los grupos fosfóricos y los grupos básicos de este aminoácido, lo que dejaba libres a las bases nucleicas permitiendo así su emparejamiento con el nucleótido complementario. Según Schramn y colaboradores (76)(77) la poli-Arg estimula la síntesis de poli U a partir de su ester polifosfato.

Se ha considerado como probable, que los ácidos nucleicos pudieran formarse en los tiempos primitivos formando cadenas de mayor tamaño. Quedarían intactas las cadenas más estables, es decir, las resistentes a la acción degradante (nucleasas). La formación de la doble hélice ofrecería un carácter protector, y más aún si la forma era anular cerrada. Se ha propuesto la hipótesis de una síntesis continua por replicación de una cadena circular sin fin; esto conduciría a la formación de muy largas cadenas repetidas, teóricamente sin fin, que al repetirse las vueltas, daría lugar a la formación de largos cordones hijos. El papel de los protenoides catalíticos sería no sólo activar la replicación de cadenas aisladas nucleotídicas sino también la producción de largas cadenas de ácidos nucleicos tomando como moldes polinucleótidos anulares. Estas síntesis pudieran realizarse mediante las replicasas primitivas, llamadas "protorreplicasas". De esta manera se obtendrían muchas dobles hélices complementarias de base, que al igual que pudieran estar abiertas también podrían cerrarse mediante la acción catalítica ligásica de protenoides primitivos (protoligasas). Así habría que admitir que podrían formar secciones repetidas de las secuencias originales. Esto sería lo que debería ocurrir si la replicación hubiese tenido lugar sin error. Pero también es admisible que la replicasa primitiva, representada por el protenoide abiótico, pudiese no tener la capacidad de hacer copias exactas, con lo que las secciones replicadas se aproximarían a la exactitud de un modo estadístico. Teniendo en cuenta que, como se ha descrito, debido a las múltiples variaciones en la replicación podrían en un principio formarse gran número de secuencias nucleotídicas distintas, esto puede ser un factor favorable, hasta incluso indispensable, de cara a la constitución de los protobiontes, que se habrían formado abioticamente de sustancias inertes, sin que medie la multiplicación de organismos progenitores.

6.- FORMACIÓN DE ESTRUCTURAS O ASOCIACIONES SUPRAMOLECULARES

Estas estructuras o agregados supramoleculares suponen en la constitución de la materia viva un paso más hacia la formación de un individuo separado del medio circundante, a partir del nivel molecular.

Desde este punto de vista resulta importante conocer si los agregados o estructuras supramoleculares se pudieran formar espontáneamente, a partir de moléculas más o menos complejas mediante fuerzas, afinidades y normas aplicables a átomos y moléculas, o sea, que pudieron formarse abioticamente (3)(35)(64)(65)(66).

En 1956 Bumberger de Jong y colaboradores (5) realizaron una publicación muy interesante con el título "Biocoloides y sus interacciones". Estos autores pusieron de manifiesto que si a una disolución de macromoléculas se les añade en determinadas condiciones sales, las macromoléculas pueden separarse del resto de la disolución en forma de gotas constituyendo fase propia. A este fenómeno se le denominó coacervación. La explicación físico-química del fenómeno de la formación de gotas de coacervatos puede residir en el hecho de que al disminuir la carga eléctrica de las macromoléculas ionizadas debido a interacción con otras moléculas de carga contraria, disminuyen las capas de solvatación de las macromoléculas aglomerandose entre sí. Esto suele ocurrir cuando se encuentran en disolución ácidos nucleícos y proteínas básicas, que se pueden separar en dos fases una de ellas la disolución inicial y otra en forma de gotas con los componentes en equilibrio en mayores proporciones. Coacervatos de este tipo son los que describe Oparin (64)(65) los cuales al microscopio se observan con vacuolas en su interior, asemejándose de esta manera a las gotículas del protoplasma celular. Oparin introdujo el concepto de "modelos de sistemas dinámicos", al producir coacervatos de goma arábiga e histona conteniendo en su interior la enzima fosforilasa. Puestos estos coacervatos en un medio con glucosa-1-fosfato, fué absorbido este éster fosfórico por el coacervato y transformado en almidón por la acción de la enzima, verificándose un crecimiento de las gotas. También se han obtenido coacervatos a partir del RNA e histona, capaz de sintetizar en su interior poli-A cuando contenía polinucleótido-fosforilasa y ADP. Aunque estos coacervatos no pueden considerarse ni tan siquiera precursores de protobiontes, ya que no transmiten sus caracteres ni mutan, y por otra parte sus componentes son de origen biológico, no cabe duda que constituyen modelos importantes de algunas propiedades que presentan las células, tales como la absorción de sustancias del medio y su metabolización. Si nos remontamos a las condiciones primitivas de la Tierra, en las que se supone probable la formación abiótica de proteínas (proteinoides) y ácidos nucleicos (oligo y polinucleótidos) en presencia de sales, lo que pudo haber ocurrido, en pantanos, lagos y en el océano, resulta posible la formación de estos coacervatos. Sin embargo para que estos agregados estén capacitados para su evolución han de estar

protegidos de una envoltura impermeable para las macromoléculas, a fin de que los genes (ácidos nucleicos) queden conservados. A partir del caldo primitivo pudieron estos coacervatos rodearse de una cubierta lipoide semipermeable. Experimentos de este tipo han sugerido esta posibilidad o la formación de una cubierta proteica gelatinosa alrededor de las gotas.

Avanzando en la experimentación Fox (29)(30)(31) describió la formación de unas estructuras llamadas microesferas cuando se dejaba enfriar un proteinoide térmico. Estas microesferas se forman mejor en presencia de lava y arena, poseen una capa a veces doble y contienen en su interior sustancias proteinoides. El tamaño de estas microesferas es de aproximadamente 2,5 micrometros. Fox preparó microesferas al sintetizar un proteinoide a partir de aminoácidos en agua del mar y calentando a 180°C. Estas estructuras, a las que Fox llamó protocélulas eran estables hasta pH 9, eran capaces de formar unas protuberancias que crecieron y se separaron, siguieron creciendo y se volvieron a separar (30)(31). Aunque el nombre de protocélulas no es acertado ya que esto significaría "células primitivas" o "primeras células" y a pesar de las propiedades que exhiben no se las puede considerar vivientes, podrían llamarse más acertadamente "precélulas", es decir supuestos precursores de las primeras células. Estas "precélulas" pudieron muy bien haberse formado en la Tierra primitiva en condiciones abióticas. No pueden considerarse como "protocélulas" ya que carecen de un aparato genético funcionalmente apto y además porque la formación de las protuberancias que se separan no proceden del interior sino que tienen origen exógeno, a partir del proteinoide circundante.

El mismo grupo de Fox logró obtener microesferas de un proteinoide de Arginina con ácidos nucleicos (RNA o DNA) en su interior; estas microesferas no exhibieron capacidad funcional genética.

Diversos tipos de microesferas han sido obtenidas en el laboratorio por diferentes investigadores. Estos tipos difieren entre sí por las condiciones físicas y químicas de su obtención, por su estabilidad y por su mayor o menor facilidad de modificar su tamaño.

Se han considerado a estos glóbulos de proteinoides muy parecidos a ciertas microestructuras fósiles, supuestamente formadas en las condiciones abióticas de la Tierra primitiva, por lo que pudieran constituir un paso previo al origen de estructuras precursoras de materia viva.

Asociaciones supramoleculares pueden conducir a la estructuración de orgánulos o precursores de orgánulos, que integrarían una unidad funcional precelular que podría evolucionar y expresarse en materia viva. En este sentido en el laboratorio se han realizado experimentos para poner en evidencia la interacción de moléculas de una manera espontánea organizándose por sí misma en estructuras con actividad bioquímica. Este fenómeno de asociación supramolecular (self-assembly) indica que las fuerzas de enlaces de las moléculas pueden constituir formaciones complejas dotadas de actividad funcional.

Estas fuerzas de enlace corresponden generalmente a valencias secundarias. Así por ejemplo en medio acuoso las interacciones hidrofóbicas revisten una especial importancia; la atracción electrostática entre cargas del signo opuesto correspondientes a grupos aniónicos y catiónicos es esencial para las citadas interacciones moleculares, ya que la atracción se ve influenciada por la carga iónica del medio, pudiendo conducir a la separación de moléculas cuya asociación puede ser decisiva para una determinada actividad funcional, como puede ser la enzimática.

Así por ejemplo muchas moléculas de proteínas funcionales se asocian espontáneamente. tal es el caso de la hemoglobina, la molécula transportadora de oxígeno. Constituida por un tetrámero de cuatro subunidades (2 alfa y 2 beta) en estructura cuaternaria, estas subunidades (monómeros) pueden separase por métodos físico-químicos adecuados. Estos monómeros se pueden reconstituir en tetrámeros cuando se encuentran en el medio fisiológico adecuado.Esto indica que dos moléculas parciales alfa y beta puede adaptarse por medio de interacciones específicas adquiriendo una estructura concreta de mayor orden y complejidad. Las hemocianinas de moluscos y artrópodos transportadoras de oxígeno en estos animales, constan de muchos cientos de monómeros. Estas supermoléculas tiene la forma de un tubo cuyas dimensiones varían según la especie animal de que proceden.

Se ha experimentado que a partir de una mezcla de monómeros de varias especies se reconstituyen de forma sistemática los oligómeros concretos correspondientes a cada especie animal.

Experimentos de reconstitución espontánea se han realizado con virus. Uno de los virus más estudiados es el del mosaico del tabaco (TMV). Es un virus helicoidal, formado por una gran molécula de RNA envuelta por una proteína tubular. Esta proteína (cápsida) esta formada por unas subunidades (capsómeros) de forma ovalada. Se ha observado

que al variar el medio iónico, los capsómeros se separan y liberan el RNA. Estos capsómeros separados en presencia del RNA separado pueden volver a reconstituir el virus infeccioso cuando se ponen en un medio adecuado. Se ha hablado de una "síntesis de un virus" algo así como si de "síntesis de vida" se tratara. Esto no se puede considerar así ya que los materiales de partida son bióticos y por otra parte las partículas víricas carecen de vida. Sin embargo la reconstitución del virus es un índice más de la afinidad de los componentes del virus para estructurase en su forma original.

En el mismo contexto del "self-assembly" se puede citar al complejo multienzimático piruvato-deshidrogenasa, enzima que cataliza la descarboxilación oxidativa del piruvato produciendo acetil-CoA, en la que colaboran tres enzimas, que se pueden separar y reconstituir. Cada enzima individual esta formada por un conjunto de monómeros. En el centro del complejo multienzimático se encuentra la supermolécula hexaédrica de trans-acetilasa; contigua a cada una de las caras se sitúan seis moléculas de deshidrogenasa y en cada una de las aristas se colocan doce descarboxilasas. La estructura de 1 + 6 + 12 supermoléculas (constituidas cada una con sus monómeros) se ensambla espontáneamente a partir de la mezcla de sus monómeros.

Otro ejemplo más de reconstitución experimental son los ribosomas bacterianos, los cuales constituyen unas partículas de 70s (unidades de sedimentación), estructuras que se pueden separar en las subunidades 50s y 30s. A su vez cada subunidad se ha podido separar en sus componentes proteicos y nucleícos (RNA ribosómico). Al igual que las asociaciones supramoleculares previamente indicadas, estas estructuras celulares se han logrado reconstituir a partir de sus piezas.

Todos estos ejemplos expresan elocuentemente la propiedad que tienen las macromoléculas para interaccionar específicamente en orden a una autoorganización. Las propiedades de las proteínas dependen en principio de su estructura primaria, pero no del procedimiento de formación; es por esto por lo que cabe admitir que pudieran formarse abioticamente moléculas con la estructura idónea para reunirse por si mismas y estructurarse en orgánulos complejos dotados de actividad comparable a la de la materia viva, como pueden ser lo protobiontes.

Con respecto a la interacción lípido-proteína, se ha estudiado también la formación de una doble capa formada por el resultado de la asociación de una lipoproteína, lo que constituye una capa, con otra

lipoproteína que constituye la otra. Ambas asociaciones a su vez interaccionan entre sí por su polo lipófilo (hidrófobo) dejando al exterior las capas hidrófilas proteicas que actúan de cubiertas. De esta manera pueden .generarse de forma espontánea gotitas recubiertas de las mencionadas dobles capas, que encierran en su interior un medio acuoso con sustancias en disolución. La formación de estas asociaciones lipoproteícas dirigidas por sus afinidades entre grupos polares por un lado y no polares por otro y la capacidad de originar estructuras que permiten incluir y aislar sustancias en disolución puede considerarse como un principio de la formación de membranas cuya formación abiótica en el caldo primitivo pudo ser una realidad. Experimentos de simulación mediante irradiación U.V realizados por Folsom y colaboradores (28) han conducido a demostrar la formación a partir de aceite de parafina, de unas gotitas de unos 3 micrómetros de diámetro, que al microscopio electrónico mostraban capas de unos 4 nanómetros de espesor. Estas capas pueden considerarse como membranas prebiológicas.

Una vez estudiada la capacidad del sistema Atmósfera-Hidrosfera-Litosfera del planeta Tierra en los tiempos primitivos, es decir en el eon criptozoico, de poder sintetizar moléculas precursoras, moléculas sillares estructurales, macromoléculas y finalmente asociaciones macromoleculares, con morfología y funciones que pueden aproximarse a algunas de los que exhiben los organismos vivos, surge la pregunta de cómo surgió la asociación molecular idónea para la vida. Habida cuenta de que actualmente las propiedades de un organismo vivo, por muy simple que éste sea, residen en su fenotipo y éste descansa en las informaciones contenidas en el genoma, es decir en el genotipo, si nos remontamos a los tiempos primitivos, a partir de entonces tuvo que haber tenido lugar una evolución, mediante una selección natural, que permitiera a partir de unas estructuras, si bien precarias, que fueran lo suficientemente aptas para constituir materia viva, escoger los fenotipos que presentaran mejor funcionalidad. Tratando de retroceder en el tiempo y siguiendo este razonamiento tuvo que haber un primer organismo formado abióticamente y dotado de actividad vital, aunque ésta fuese muy simple y rudimentaria. Este sería el primer eslabón de la gran cadena de la vida. Ahora bien se han establecido distintas ideas para poder explicar la formación de moléculas con la estructura correcta para constituir materia viva (62). Las estructuras directrices para la supuesta actividad vital se refieren fundamentalmente, o tal vez exclusivamente, a las relacionadas con las macromoléculas informativas, que como indicábamos al comienzo de esta disertación son las proteínas y los ácidos nucleicos. Entre las ideas que se barajan se pueden contemplar las dualistas que preconizan

que las secuencias funcionales pudieron haberse generado mediante una información sobrenatural que dirigiera en un sentido finalista la síntesis abiótica de macromoléculas funcionales. Aquí tenemos que considerar el finalismo de la evolución, en este caso la evolución química, evolución abiótica que en un momento conduciría a a la aparición de situaciones idóneas con las actividades inherentes a la materia viva. Se habla que la evolución orgánica no ha sido un proceso casual que haya transcurrido ciegamente y al azar en el mundo de los seres vivos. Por ello no se puede desechar la idea de que la evolución ha tenido un sentido definido y que ha sido un proceso pletórico de una finalidad concreta. Sin rechazar totalmente las teorías mecanicistas (Lamarckismo, Darwinismo,o Mutacionismo) no se puede dejar de admitir que en el proceso evolucionista ha intervenido activamente el ser vivo actuando como directriz de la evolución. En este sentido nos estamos refiriendo a la evolución biológica, y a este respecto resulta importante resaltar la teoría de la teleogénesis, enunciada por Leonardi en 1957 (48). El autor de esta teoría mantiene que las protocélulas primitivas desde el momento de su aparición en la Tierra estuvieron dotadas de una constitución y unas tendencias evolutivas dirigidas hacia un desarrollo biológico polimorfo independiente de circunstancias fortuitas y coordinado "a priori" para tal fin. Se puede deducir de esta teoría que son evidentes el finalismo de los fenómenos naturales y de la propia evolución, resultado como consecuencia de un plan definido, establecido y preordenado mediante leyes naturales. Volviendo al tema de las moléculas informativas y a la aparición en su momento de aquellas más idóneas para la actividad vital, una serie de cálculos estadísticos nos inclinan a aceptar, como se ha considerado en el párrafo anterior referente a organismos vivos, que también en lo referente a la formación abiótica de moléculas informativas idóneas, se pueden aplicar la teoría expuesta de la teleogénesis, apoyando la idea de que la vida no puede tener un origen natural, como indica Kaplan (44) en su libro "Origen de la vida" . Es este autor, el que apoyándose en el cálculo de probabilidades refuta la hipótesis casualista al considerar que para que se sintetice en condiciones abióticas una proteína con una secuencia "correcta" lo que significa idónea para la formación de materia viva, a partir de los 20 aminoácidos proteinógenos y supuesta esta proteína constituida de 100 restos aminoacídicos, existe la probabilidad de una entre 10^{130} moléculas construidas al azar con todas las secuencias posibles.

Pero además por otra parte, indica el citado autor, este gran número de moléculas no puede producirse ni siquiera empleando la totalidad de los átomos del Universo, unos 10^{80}. A mayor abundamiento esta masa

de moléculas ocuparía un volumen mucho más grande (10^{110} cm^3) que el de todo el Universo (10^{85} cm^3). Se ha aducido que la argumentación a favor de que la vida no pudo tener un origen natural, como se ha indicado anteriormente, no es del todo exacta ya que es conocido a nivel de la Química Enzimática que existen diversas moléculas proteicas enzimáticas con estructuras primarias distintas que pueden catalizar la misma reacción bioquímica. Esto habla en favor de la multiplicidad secuencial de las enzimas (89), como es el caso de las isoenzimas y de la gran evolución que ha experimentado la secuencia de la molécula de hemoglobina, sin que ello haya mermado la función de la misma. No resulta ser así el caso de las histonas, que se consideran las proteínas mas conservadas en la escala evolutiva, entre las que se encuentran las H3 y H4 que presentan un tanto por ciento de mutación en 100 millones de años del proceso evolutivo de 0.15. Sin embargo lo anteriormente expuesto no invalida la aceptación de una síntesis abiótica dirigida y finalista, no casual de moléculas que pueden contribuir a la actividad vital. Lo mismo que se habla de la posibilidad de haber surgido la vida simultáneamente o separadamente en el tiempo en distintas localizaciones de la Tierra, e incluso del Universo, pueden haberse formado moléculas distintas en sus estructuras con propiedades, diríamos "previtales", iguales o análogas en los mismos o en distintos lugares del Universo, incluida la Tierra. Del estudio de este fascinante tema que se extiende a la investigación de la vida en el Cosmo, se ocupa la Exobiología, en la que se están dando ya los primeros pasos. En este punto cabe señalar que Huggins en 1909 hizo una revisión de los estudios espectroscópicos realizados en la segunda mitad del siglo pasado y consideró "muy significativo que los elementos más ampliamente difundidos en las estrellas son algunos de los más estrechamente relacionados con la constitución de los organismos vivos de nuestro globo". En un aspecto análogo Orgel (66) y Lohrman (49) apuntaron como "un hecho significativo el que compuestos biológicos tan importantes como azúcares, aminoácidos y bases purínicas y pirimidínicas pueden ser obtenidos todos en condiciones suaves a partir de una pequeña familia de moléculas... ", que recientemente ha sido mostrado estar en abundancia en las nubes de polvo extraterrestre. Resulta difícil creer que esta red de conexiones sea una coincidencia. Es por otra parte muy probable que aminoácidos, azúcares y bases nucleotídicas sean importantes en la Bioquímica actual, a causa de que estos compuesto fueron los más destacados entre los que se formaron en la Tierra primitiva.

Insistiendo más en este tema debemos glosar, resumiendo, las líneas principales que expresan las condiciones para que se formaran moléculas

importantes de las constituyentes de la materia viva en condiciones abióticas.

Se puede resumir que :

Todos los compuestos orgánicos primarios pudieron formarse de combinaciones gaseosas tales como CH_4, CO, CO_2, NH_3, N_2. Las influencias energéticas de la radiación U.V, descargas eléctricas o calor pudieron provocar la síntesis de compuestos reactivos primarios a partir de las sustancias gaseosas arriba mencionadas. En caso de reacciones en soluciones acuosas, siendo el agua el solvente único, estas se tuvieron que desarrollar a pH moderados (entre 7 y 9). También podían realizarse reacciones en estado sólido, pero sin excesiva sequedad de los compuestos reaccionantes. Por otra parte las condiciones de presión y temperatura, fueron prácticamente las mismas que las actualmente presentes en la superficie Terrestre. Además se duda acerca de las influencias volcánicas o termales sobre la formación de la materia viva. Se considera más probable la síntesis de compuestos prebióticos mediante reacciones en estado sólido a temperaturas inferiores a 80°C.

Se ha indicado antes la síntesis de compuestos peptídicos a partir de aminoácidos, entre los cuales un 50% lo constituían los aminoácidos dicarboxílicos, ácido aspártico y glutámico, en las condiciones de 100-200°C de temperatura durante una semana. A estos productos de síntesis se les ha llamado proteinoides. Por otra parte en presencia de una variedad de sales inorgánicas se ha logrado la condensación en estado sólido de bases purínicas con ribosa a 100°C, originando ribósidos. También se han investigado reactivos de posible significación prebiótica, dotados de elevada energía libre de hidratación, que se acoplan a reacciones de condensación, con liberación de agua, en solución acuosa; entre estos reactivos se pueden citar, HCN; H_2N-CN; CN-NH-CN; CN-CN; así como sus dímeros, oligómeros y derivados. Estos reactivos reaccionan en solución acuosa con ácidos orgánicos e inorgánicos. De esta manera se pueden sintetizar derivados amidínicos de ortofosfatos o de ácidos carboxílicos, que tienen la capacidad de reaccionar con alcoholes para formar ésteres, o con aminas para dar amidas, liberando la parte amidínica en su forma hidratada que constituye la urea. También se ha encontrado que los fosfatos-cianógeno fosforilan las aldosas. Más aún se ha demostrado que los derivados amidínicos de los aminoácidos se condensan con otros aminoácidos en medio acuoso para formar dipéptidos, tripéptidos o tetrapéptidos. En cuanto a la autorreplicación de los ácidos nucleicos y su evolución se ha puesto de

manifiesto que en este proceso están involucrados dos tipos de polimerización: en primer lugar los nucleótidos activados se combinan directamente, ya en solución o en estado sólido, para dar lugar a polinucleótidos primarios. En una segunda etapa se ha observado la formación de cadenas a partir de nucleótidos activados sirviendo de molde la cadena primaria de nucleótidos; en este sentido ha operado la conocida complementaridad de bases entre A-U y C-G dando lugar a la conformación doble de los ácidos nucleicos.

Orgel y colaboradores (49)(66) han estudiado extensamente la síntesis prebiótica de cadenas de polinucleótidos en los dos aspectos arriba indicados. En relación con la activación de aminoácidos para su contribución en la síntesis proteica, se ha encontrado que aminoaciladenilatos se pueden condensar en polipéptidos de hasta 50 o más residuos, después de una absorción en las capas de los minerales de arcilla tales como la montmorillonita. También en estado sólido se formaron fosfoamidatos de aminoácidos, si estos se calentaban a temperatura entre 40 y 100° C en presencia de sales magnésicas de ATP o ADP; estos derivados en presencia de imidazol dan lugar bien en solución o en estado sólido a la formación de oligopéptidos. Todo esto nos lleva a la aceptación prácticamente incondicional de la síntesis prebiótica de moléculas análogas a las que se encuentran en la materia viva. Pero surge en relación con las macromoléculas informativas (proteínas y ácidos nucleicos), las también llamadas "moléculas de la vida", la siguiente pregunta : ¿Fueron primero los ácidos nucleicos o las proteínas?. Según Danchin (19) las macromoléculas no pueden haber surgido de una mezcla aleatoria de componentes elementales sino de un conjunto ordenado y restringido. Se sabe que la correspondencia entre estructura del DNA y estructura de proteína es parecida a los procesos de codificación/decodificación o más exactamente a una traducción : un DNA escrito en un alfabeto de cuatro letras (las cuatro bases) se plasma en un alfabeto de veinte letras (los 20 aminoácidos proteinógenos). Pero ese proceso traduccional requiere la colaboración de enzimas que son proteínas. Pero por otra parte, para la replicación del DNA, también se requiere la presencia de una serie de proteínas enzimáticas. Si para que se traduzca el DNA son necesarias las enzimas y siendo esta proteínas necesitan ser codificadas por DNA, se establece un círculo vicioso que parece necesario romper. A estos efectos resulta conveniente recordar el dogma central de la Biología Molecular propuesto en 1958 por Crick, en el que se planteaba un flujo unidireccional e irreversible de instrucciones químicas que parten del DNA al RNA y del RNA a la proteína. Según Crick "la transferencia de información de un ácido nucleico a otro ácido nucleico o de un ácido nucleico a

una proteína puede ser posible, pero transferencia de proteína a proteína o de proteína a ácido nucleico es imposible". Ya en el siglo pasado se admitía como idea dominante el que las proteínas constituían los agentes primarios del metabolismo, y de la reproducción de los organismos vivos. Actualmente se especula acerca de un mundo inicial o primitivo en el que los ácidos nucleicos con capacidad de autorreplicación, tal vez mantenidos por polipéptidos y carbohidratos, pero sin ser dirigido por estos, fueran las macromoléculas fundamentales en los procesos primarios. El descubrimiento de los retrovirus RNA y la transcriptasa inversa que cataliza la producción de una cadena de DNA, utilizando como molde el RNA del virus, indica claramente la reversibilidad del dogma, ya que a partir del RNA se puede dirigir la síntesis de DNA. También, aunque no tan claro, el descubrimiento de los priones (partícula proteicas infecciosas) ha planteado el problema sobre la imposible transferencia de instrucciones de la proteína a los ácidos nucleicos. En este sentido es conocido que los priones son responsables de una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central en ovejas y otros animales; es una proteína completa que se desactiva por enzimas proteolíticas pero no por DNA-asas o RNA-asas. Igualmente en este sentido la segunda etapa de la formación de un aminoacil-t-RNA específico para el propio aminoácido implica una cierta instrucción por parte de una proteína específica, la enzima aminoacil-t-RNA-sintetasa, sobre la molécula de t-RNA correspondiente. A pesar del dogma central antes mencionado, se puede decir que las proteínas mantienen su lugar prominente como posibles precursores de los ácidos nucleicos más sofisticados. Esta consideración se basa en el hecho de que los aminoácidos y polipéptidos fueron compuestos más fácilmente disponibles y abundantes en la Tierra primitiva que los nucleótidos y sus polímeros. Se ha demostrado la formación térmica de proteinoides, la cual no obedece completamente a un proceso realizado al azar. El grado de orden que encierran esos proteinoides se demuestra por la información que significa su actividad catalítica y un reconocimiento selectivo de nucleótidos. Tal es el caso de las microesferas ya mencionadas formadas por proteinoides térmicos en solución acuosa y que presentan ciertas propiedades parecidas a la célula: forman una especie de yemas y presentan propiedades casi enzimáticas. En estas microesferas, los nucleótidos que contenían sirvieron en principio como compuestos con función energética. Ademas existió un reconocimiento de información mutuo y recíproco entre polipéptidos y polinucleótidos. Con el transcurso del tiempo y a través de procesos evolutivos los ácidos nucleicos tomaron la iniciativa de producir el ensamblaje y la instrucción se hizo unidireccional con el desarrollo de los proto-ribosomas, según han descrito Fox y Dose (31). Dyson en 1982 (26) propuso un modelo

abstracto que apuntaba a un precursor de origen proteico en función de la posible supervivencia y desarrollo, bajo una presión genética al azar, de un conjunto de polímeros interdependientes y sus monómeros en un sistema ensamblado durante un período arquebiótico anterior a que la proliferación de protocélulas resultara de una selección Darwiniana entre ellas. Se admite según este modelo un recambio viable de los monómeros en polímeros que se mantienen así mismo (se autorreplican) con un error estadístico. Así mismo se reconoce que no se requiere una alta fidelidad de replicación para que tenga lugar una viabilidad ordenada de los citados polímeros (se acepta un margen de error de un 1%), pero lo que si es necesario es que existan al menos nueve especies de monómeros, con el fin de preservar un orden dinámico frente a las presiones de un desorden entrópico. De aquí se deduce que los cuatro nucleótidos sólo son inadecuados (insuficientes) para que se realicen recambios ordenados en una estructura análoga a una célula, pero los veinte aminoácidos o incluso solo diez, pueden cumplir las condiciones del modelo. Así pues pudieron formarse polímeros en una protocélula que constituyera proteínas catalíticas de moderada especificidad. En este sentido se especula que los ácidos nucleicos se formaron posteriormente,siendo en un principio como compuestos energéticos (ATP por ejemplo). Mason (55) propone en este sentido que por ejemplo un proteína formada como se ha descrito más arriba desarrolló en un momento actividad catalítica polimerásica, sintetizando cadenas de RNA a partir de ATP y otros nucleótidos. El papel del RNA inicialmente parásito, se hizo simbiótico (con t-RNA, r-RNA y m-RNA) y finalmente genético. Aquí se puede añadir lo indicado por Dyson (26), que resume lo anteriormente expuesto: "Las células fueron antes que las enzimas y las enzimas antes que los genes". Sin embargo existen severas razones acerca de que polipéptidos que fueron formados prácticamente al azar tengan una capacidad de organización. La especificidad enzimática actualmente conocida en las células, no parece que existiera en los péptidos formados abióticamente. Se requeriría una coordinación muy precisa entre polipéptidos interaccionantes y, más aún, un aparato genético de replicación. En los períodos abióticos los requerimientos de un aparato coordinador y de un depósito de información genético autorreplicante parecen encontrarse, como han propuesto Cairn-Smith (9), en los minerales de arcillas estratificados. La mayor parte de los minerales de arcilla están constituidos de capas, superpuestas cuyas superficies pueden catalizar una gran variedad de reacciones, entre las que se incluyen la formación de polipéptidos a partir de aminoácidos activados. Se ha observado que la catálisis que realizan tiene un grado de especificidad que depende de la distribución de las cargas en las superficies de las capas También se puede modificar esa

superficie por absorción sobre las mismas de moléculas orgánicas alterando así su especificidad y permitiendo la unión preferente de otros componentes inorgánicos sobre la red cristalina y favoreciendo el crecimiento de unas caras del cristal a expensas de otras. Hubo una selección natural que permitiera una estrecha relación "simbiótica" entre el "genotipo" del cristal de arcilla y su fenotipo orgánico, lo que favoreció la elaboración de compuestos orgánicos dotados de un amplio potencial estructural y funcional. Así pues podría plantearse la hipótesis de que en un principio los componentes minerales de la arcilla sirvieran como único depósito de información genética en una "combinación simbiótica", pero más adelante ante la incorporación de un polímero de RNA, la parte orgánica comenzó primero a leer, luego a copiar y finalmente a elaborar información genética que condujera a su propia replicación.

Esas sustancias orgánicas se han convertido en moléculas químicamente sofisticadas y dispuestas para una propagación autónoma. Sin embargo se considera que tal origen precelular de la materia viva nunca podría repetirse. Hay que admitir que la parte orgánica sintetizada mediante simbiosis con minerales de arcilla habría sido instantáneamente devorada por los organismos generados en un principio. También hay que considerar que tanto los minerales de las arcillas como las proteínas condujeron a la síntesis de una especie de ácidos nucleicos que se metabolizaron y replicaron probablemente unidos a cristales de fosfatos minerales en suspensión o tal vez incluidos en agregados proto-celulares.

En relación con el DNA, su limitada especialización, reducida exclusivamente a autoduplicación y transcripción, hacen de estas moléculas candidatas poco apropiadas como entidades primitivas autorreplicantes. Además el conocimiento de los procesos biosintéticos en las células actuales indica claramente que el DNA procede de un posterior desarrollo de unas moléculas más versátiles, como lo son los RNA. Se conoce perfectamente que los desoxirribonucleótidos derivan de la sustitución del grupo hidroxilo en 2' por un H. También la timina procede de la metilación en 5 del uracilo, base pirimidínica propia del RNA. Todos estos datos sugieren que desde el punto de vista evolutivo el RNA fue anterior al DNA. Otro dato adicional es la necesidad de un RNA cebador para la replicación del DNA.

Como se ha indicado antes, la gran versatilidad del RNA y los ribonucleótidos sugieren la posibilidad de que los ácidos nucleicos se replicaran directamente sobre moldes de RNA y dieran lugar a los distintos tipos de RNA (t-RNA, m-RNA y r-RNA) con funciones también

distintas; así mismo sintetizaron proteínas ribosómicas y originaron el código genético. En estos procesos pudieron intervenir determinados polipétidos formados al azar. Sin embargo habida cuenta de que el ATP, mediador de los cambios de energía libre bioquímica, pertenece al grupo de los ribonucleótidos, como ocurre también con ciertas coenzimas como NAD^+, $NADP^+$, FAD, Coenzima A, Coenzima B_{12}, etc.. , se puede tal vez concluir la importancia evolutiva de los ribonucleótidos y los RNA en la formación primitiva de la materia viva.

Como indica Mason (55), Lipmann, el introductor del término "enlace fosfato de alta energía", consideró que el origen y evolución del ATP constituía un punto importante en la química del origen de la vida. Así pues hay que admitir que el ATP y los nucleótidos análogos (GTP, UTP y CTP) son compuestos energéticos necesarios para el almacenamiento, transporte, replicación y transcripción de la información contenida en sus polímeros, las macromoléculas RNA, teniendo en cuenta que información es índice de entropía negativa, es decir, energía libre positiva. En este punto resulta procedente hablar del RNA catalítico. El descubrimiento de las ribozimas.(15)(16)(17)(53)(80)(86), es decir moléculas de RNA con actividades catalíticas análogas a las enzimas, ha apoyado fuertemente la idea de que la evolución orgánica tuvo que pasar por la etapa de RNA sólo, combinando información y función en una sola especie molecular. Antes incluso del descubrimiento de los ribozimas, los coenzimas fueron considerados como fósiles moleculares, remontándose a un período de catálisis por RNA anterior a la aparición de las proteínas enzimáticas como catalizadores más versátiles. El descubrimiento de la acción catalítica del RNA en determinadas moléculas y la consideración de que estas también son portadoras de información genética ha revitalizado la hipótesis de que el RNA podría haber precedido al DNA y a las proteínas en la evolución, ya que podría incluir a la vez información y función. De hecho utilizando versiones modificadas del intrón de *Tetrahymena* se ha podido demostrar que el RNA catalítico es potencialmente capaz de replicarse a si mismo y de modificar a otros RNAs, para dar lugar a nuevas variantes de los mismos. Sin embargo un dato a favor de que la información puede pasar de una proteína a ácidos nucleicos es el mostrado en un experimento realizado con el bacteriófago Qβ-RNA que infecta al *E. coli* y otras bacterias. Este bacteriófago puede sintetizar con su propia replicasa una copia de su Qβ-RNA genético, pero es incapaz de replicar, con su propia replicasa, RNA de la bacteria hospedadora, pero en su lugar puede producir una molécula de RNA lateral, que constituye algo así como un RNA satélite, de una longitud de cadena de unos 220 nucleótidos. Esta replicasa por tanto es capaz de sintetizar sin necesidad

de un RNA-molde, en presencia de los cuatro nucleótidos (ATP, GTP, UTP y CTP) y de forma espontánea una cadena de RNA, después de un período de inducción. Se sugiere que las unidades nucleotídicas unidas a una molécula enzimática en una secuencia determinada funcionan a la manera de un molde para la reacción polimerásica catalizada por otra molécula enzimática. Esta cadena formada espontáneamente en estas condiciones sin molde por la enzima Qβ replicasa viral demostró tener una composición estrechamente similar al RNA-satélite, que se sintetizaba lateralmente en la bacteria hospedadora. Esta similaridades residían en dos tetrámeros (UUCG y CCCC) y sus complementarios (AAGC y GGGG) y un trímero (CCC) y su complementario (GGG). Tanto el trímero CCC como el tetrámero UUCG son secuencias nucleotídicas necesarias para reconocimiento en todas las moléculas de RNA que interaccionan con la replicasa Qβ de una manera específica. Esta selección de secuencias y sus complementarias por la replicasa Qβ para la formación espontánea de moléculas de RNA representa la transmisión de una serie de instrucciones de la proteína a los ácidos nucleicos, contraviniendo así el dogma central. Esta forma de producirse moléculas de RNA por la Qβ-replicasa guarda una estrecha relación entre la posible naturaleza de las especies de ácidos nucleicos y su posible replicación en el mundo primitivo de RNA.

Lo indicado para la replicasa específica del fago Qβ en relación con el RNA producido espontáneamente por la mencionada replicasa permite establecer una relación sobre la naturaleza de las especies de ácidos nucleicos y su modo de replicación en un mundo primitivo de RNA. Transferencias de estos RNA primitivos a través de muchas generaciones de replicación han conducido a proponer un polirribonucleótido óptimo de una longitud media de unas 200 unidades nucleotídicas. La composición, la estructura y propiedades de esta cadena de RNA óptima puede alterarse por cambios de las condiciones ambientales. Transferencias en medio muy salino dan lugar a un polirribonucleótido óptimo adaptado a replicación a elevadas concentraciones de sales. Por otro lado se ha demostrado experimentalmente que si esas transferencias seriadas se realizan en presencia de RNA-asa, evoluciona el RNA produciendo una molécula con pliegues en forma de horquillas que protegen los sitios sensibles de la molécula del RNA a la que nos hemos referido, y que obtenida en condiciones constantes, puede experimentar ligeras variaciones, debido a cambios de bases. Esas "secuencias maestras" pueden ser estables de generación en generación si la tasa de "error" o mutación es menor de una por cada replicación. Si esta mutación es mayor, la información contenida en esa "secuencia maestra" se va

perdiendo transformándose esa secuencia en una colección de polinucleótidos al azar. Por el contrario si la mutación tiende a cero la "secuencia maestra" se constituye como dominante en la población, y las especies no pueden adaptarse a cambios ambientales, mediante una selección natural. También se ha postulado que en la transición del proceso de replicación del RNA de realizarse sin enzimas a realizarse enzimaticamente y dirigido por un RNA molde, la tasa de mutación debe quedar a nivel de una base por cada 100 a 500 nucleótidos polimerizados, lo que limita las moléculas informativas del RNA primitivo con estabilidad replicativa, (las "cuasi-especies") a unos 100 pares de bases, que podrían codificar una secuencia peptídica de unos 30 aminoácidos. Una nueva etapa puede ser el caso del mencionado bacteriófago $Q\beta$ con un genoma de 4.500 pares de bases y un error de uno por cada 10^4, en el que la transición a esta gran molécula pudo haberse llevado a cabo, mediante un ensamblaje cooperativo de "cuasi-especies" (poblaciones de secuencia maestras muy análogas) interdependientes; a esta especie de acoplamiento, se le ha llamado "hiperciclo" (55). Un muy simple "hiperciclo", como el mencionado, puede consistir en dos dobles cadenas de RNA complementarias, correspondiente a sendas "cuasi-especies", que se desarrollan "simbióticamente" en un medio común, y que tienen entre si grandes semejanzas, como descendientes de un ancestro común. El genoma de una "cuasi-especie" consiste en una cadena T_1, precursora de un t-RNA, que se acopla a un aminoácido específico y otra cadena M_1 (complementaria) que codifica una proteína con actividad enzimática replicásica, que cataliza la replicación de otra doble cadena de RNA, constituida por la precursora de otro t-RNA específico (T_2) y la codificadora de una replicasa para la anterior doble cadena (M_1-T_1) antes indicada. Estas dos dobles cadenas de RNA (T_1-M_1 y T_2-M_2) están en perfecta "simbiosis". Puede existir una competición entre ambas "cuasi-especies" lo que conduce a un circulo vicioso evolutivo, que contiene la información del RNA "superviviente" y que queda limitado más o menos al nivel primitivo de unos 100 pares de bases. Esta "simbiosis" faculta al hiperciclo a combinar las capacidades informativas de ambas "cuasi-especies"; pero además la incorporación al sistema de otras "cuasi-especies" cooperativas aumenta de una forma lineal la información inicialmente disponible en el hiperciclo; independientemente de que mutaciones internas en los RNA existentes pudieran conducir a una replicasa con mejor o peor actividad, así como a una variación en la estructura del t-RNA, con su consiguiente cambio de especificidad aminoacídica, se puede también admitir la posibilidad de que se agreguen al sistema del hiperciclo otras "cuasi-especies" cooperativas con lo que la capacidad informativa del

hiperciclo quedaría linealmente aumentada. Hay que considerar como probable que en alguna etapa, probablemente en la primitiva, el sistema de hiperciclo se compartimentase en una especie de protocélula rodeada por una membrana, a fin de proteger la integridad de este creciente complejo ecosistema químico. Este ecosistema del hiperciclo así creado, podría dividirse por gemación y fisión originando una sucesión de organismos individuales, sobre los que una selección natural actuaría favoreciendo a los mutantes que presentaran mayor eficiencia para la "simbiosis" bioquímica dentro del sistema de hiperciclo cooperativo de la célula o protocélula aislada.

Extrapolando sobre lo que se ha indicado hay que resaltar que por ejemplo un genoma de RNA que esté formado por varios miles de pares de bases, con un error de replicación de 1 por 10.000 resulta viable en este sentido. Existe un paso próximo, llevado a cabo por los procariotas, en el que la selección natural se empleó en la eficiencia funcional del genotipo, así como en la del fenotipo. Este paso consistía en transmitir la información a una molécula más especializada, el DNA; por otra parte se establece una distinción entre la cadena matriz (molde) y la que se está formando (cadena hija). Este reconocimiento permitiría una lectura de pruebas y una corrección con lo que el error se vería reducido a uno por cada 10^7, permitiendo así la existencia de genomas de un tamaño de varios millones de pares de bases.

De aquí se puede concluir que en las primeras etapas de la coexistencia del RNA, el genoma pudo haber estado restringido a unos 100 pares de bases, y el código para la síntesis de proteína no presentaba la complejidad actual. Los primeros ribonucleótidos eran probablemente ricos en citosina y guanina ya que el error de polimerización no enzimática de GMP-activado sobre una cadena de poli (C) como molde es un orden de magnitud menor (1%) que el de la polimerización de AMP activado sobre una cadena de poli (U) que alcanza un 10%. Esta gran fidelidad del GMP frente a su molde poli (C) se debe a que el par GC se mantiene unido por tres enlaces de hidrógeno y el par AU solamente por dos. En este sentido hay que añadir que los hoy conocidos t-RNA, con un contenido de 73-93 nucleótidos, (la supuesta magnitud para las cadenas informativas del RNA primitivo) contienen mayor cantidad de G y C que de A y U además de un conjunto de bases anómalas: Estas secuencias están altamente conservadas y sugiriendo sus análisis que son simples variantes de las "secuencias maestras" al igual que las moléculas individuales en las poblaciones de las "cuasi-especies" anteriormente mencionadas.

Se puede deducir de la abundancia de la citosina y guanina en los polinucleótidos primitivos y de la encontrada abundancia de los tripletes RNY (R = purina; N = indistinto; Y = pirimidina) en t-RNA y en la fracción 5s de r-RNA, que el RNA mensajero primitivo estuvo prácticamente reducido a codones GNC. Los cuatro representantes del grupo de codones GNC son glicina (GGC), alanina (GCC), ácido aspártico (GAC) y valina (GUC). Precisamente estos cuatro aminoácidos codificados por sus correspondientes tripletes (codones) son los más abundantes en las proteínas de los meteoritos carbonáceos de Murchinson y también en los productos generados por descargas eléctricas a partir de mezclas de gases reductores.

Ante estos datos surge siempre el dilema de qué moléculas de los sistemas vivos surgieron antes, las proteínas o los ácidos nucleicos. Desde el punto de vista estadístico, y considerando los veinte aminoácidos proteinógenos, debieron ser las proteínas las moléculas más estables desde el punto de vista evolutivo; los estudios de Spiegelman con el bacteriófago $Q\beta$ parecen indicar que una replicasa pudiera servir de molde para la síntesis de una cadena polinucleotídica. Así pues podríamos deducir que pudieran ser antes las proteínas que los ácidos nucleicos. Sin embargo la posibilidad de desdoblamiento enzimático y unión al mismo tiempo de moléculas de RNA hace también pensar que en un principio pudieran tener tanta potencialidad los RNA como las proteínas en cuanto a su capacidad informativa, pudiendo haber sido indistintamente cualquiera de las dos moléculas una informativa de la otra. En este aspecto sólo cabe especular acerca del tipo de biomoléculas que pudieron haberse formado primitivamente. Y queda la duda acerca de esta prioridad en el origen de moléculas constitutivas de la materia viva y con capacidad informativa. De todo esto hay algo importante que concluir: que como se indicó al principio de esta disertación tanto ácidos nucleicos como proteínas son moléculas capaces de contener información y de evolucionar.

7.- ¿QUE ES LA MATERIA VIVA? ¿EN QUE MOLECULAS RESIDE LA ACTIVIDAD VITAL?

Ha llegado el momento en que este ensayo debe tocar a su fin. Sería interminable seguir dando datos acerca de lo que se conoce, especula e investiga acerca del origen de la materia viva. Pero queda una última cuestión. ¿Qué moléculas son las responsables de la actividad vital?. ¿En qué estructuras químicas reside la función biológica?. Este es un punto

muy discutido y controvertido, que se remonta a finales del pasado siglo o comienzos del actual. La pregunta surge acerca de ¿cuáles fueron o son las moléculas vitales?. ¿En qué moléculas o molécula biológica reside la actividad vital?. ¿Es o son una o varias proteínas la(s) estructura(s) química(s) en qúe reside la actividad biológica, con una función directriz auto y heterocatalítica, es decir, autorreplicante y autonutriente, lo que en concreto caracteriza al ser vivo?. ¿Fueron los ácidos nucleicos?. ¿Fué otro tipo de molécula biológica?. Sobre este tema se ha especulado ampliamente y se ha investigado intensamente por parte de bioquímicos, fisiólogos y biólogos, en todas sus especialidades, tratando de encontrar las bases químicas de la vida, es decir la molécula o las moléculas químicas que infunden a los organismos su capacidad vital.

A principio de este siglo un conjunto de eminentes profesores de fisiología y bioquímica españoles y extranjeros se plantearon el origen de la vida desde un punto de vista no solo evolutivo, químico y biológico, sino desde el aspecto químico primordial, es decir, en relación con qué moléculas eran las que determinaban la actividad vital, esto es, la vida de un organismo. Haciendo un estudio cronológico, nos debemos referir al fisiólogo alemán Max Verworn, que ya en el año 1903 (84), emitió en un libro publicado en Jena con el titulo "Die Biogenhypothese" el siguiente postulado : "Los biógenos representan el verdadero substrato de la vida. Es en su continua descomposición y recomposición en lo que consiste el proceso de la vida, del cual son la expresión los diversos fenómenos vitales". Este tema lo comenta Carracido en su "Tratado de Química Biológica" (1924) (12) en el que alude a términos como "molécula plásmica, plastídulo y biógeno" propuestos por Elsberg, Haeckel y Verworn, respectivamente para designar "la agrupación química constitutiva de la materia que sin punto de reposo se destruye y reconstruye en el seno de la actividad vital" y continúa... "son autorizados testimonios de la fuerza con que se impone la mencionada distinción, la cual induce a imaginar la albúmina viva como un explosivo manso que con tasa y medida, excitado por los estímulos incidentes a la manera de la dinamita por el fulminante, produce pequeñísimas y continuas explosiones mantenedoras de los trabajos peculiares al proceso metabólico de la vida". Esto lo expone en el capitulo llamado "La albúmina viva" incluido en la sección tercera, "La célula", del mencionado tratado de Química Biológica. Siguiendo el orden cronológico, en 1904 el profesor venezolano Delgado Palacios (22) en un ensayo titulado "Orígenes de la vida", considera a la materia albumínica como el principio de la vida. Sin embargo deja el interrogante acerca de cómo se formó el primer molde. Apunta, entre otras, la posibilidad de la formación gradual de moléculas

orgánicas nacidas de simples reacciones minerales, que cada vez adquiere mayor complicación hasta llegar al "biógeno" o "albúmina viviente". Negando la generación espontánea de seres organizados, dice el mencionado autor, no se puede negar de acuerdo con Van Helmont la generación espontánea de las simples moléculas o sustancias vivientes, desprovistas de organización morfológica aparente y que gozan sin embargo de las propiedades características de los seres vivos, la asimilación y la reproducción. Así mismo trata de la síntesis espontánea del "biógeno" "como la simple rueda del mecanismo del reloj de la vida, la piedra de construcción química de que se forma el protoplasma celular, sin que de aquí se deduzca que, esta sea una especie química, formada de moléculas semejantes, pues el protoplasma es más bien una noción morfológica que no química, aunque aquella dependa de esta". Según Delgado Palacios "no se trata de construir o sintetizar una célula, sino de la construcción o síntesis de una sola molécula "albumínica viviente" en su forma estructural más simplificada,... que puede ser asiento de los fenómenos vitales en su más sencilla expresión". No asegura el autor de estos escritos que sea el "biógeno" la molécula en que reside la vida, por que añade que estas argumentaciones serían invencibles si, se pudiera demostrar que una molécula de albúmina, reactiva y energética como es el "biógeno", puede realmente vivir con las propiedades fundamentales del ser vivo : asimilación y reproducción. Al no ser así hay que admitir que es en la célula donde existen las manifestaciones de la vida por más simplificada que esta pudiera suponerse. Por tanto indica que para demostrar la generación espontánea habría que realizar la síntesis o creación de una célula. "La célula es la menor cantidad de materia viva que puede existir en libertad" afirma y ratifica. Admite el biógeno como el "substratum de la vida" cuando estas sustancias forman parte de las células y si funcionan es porque están entramadas e impulsadas por el mecanismo viviente que es la célula. Estos estudios de la célula, basados en la teoría celular propuestos por Schleiden y Schwan (1839), reforzada por Virchow al asignar a la célula el papel de reservorio de la materia viviente y postular "omnis cellula e cellula" y demostrada experimentalmente por Pasteur combatiendo así la teoría de la generación espontánea fueron puntos en entredicho al lanzarse la teoría del biógeno, o de la albúmina viva a que nos hemos referido y la demostración de la actividad catalítica de las enzimas fuera de la célula por Büchner, concediéndole a las proteínas enzimáticas un carácter de moléculas vivientes, como partes celulares dotadas de vida propia. Se habla en este sentido de una "molécula viviente, que representa un cuerpo químico, concebible, formulable y por ende sintetizable". Según el autor a quien nos referimos, esa "molécula viviente" es un elemento nuevo que respeta la imposibi-

lidad pasteuriana de la generación espontánea y al mismo tiempo relega a un segundo plano a la teoría celular en la explicación de los fenómenos de la vida.

No estando claro el problema de las "moléculas vivientes" responsables de la actividad vital se han propuesto algunas teorías, no sobre los orígenes de la vida sino sobre la aparición de la vida o mejor dicho, la materia viva. El año 1870, anterior a lo indicado, y en este sentido rompemos la cronología antes propuesta, Richter indicaba que la materia viva ha existido desde toda la eternidad y que no ha nacido jamás de la materia inorgánica. Esta teoría fue acogida por Prayer y se basa en que no habiéndose podido sintetizar el biógeno propuesto por Verworn, la materia viva tuvo que venir del Cosmos transportada por los meteoritos. En este sentido Helmholtz llega a formular la siguiente alternativa: "O bien la vida orgánica comenzó en una época cualquiera o bien ha existido desde toda la eternidad". "Omne vivum ab eternitate e cellula". Luego al no poderse sintetizar en el laboratorio el "biógeno", "albúmina activa" o fermento con capacidad de nutrirse y reproducirse, ha tenido que venir transportada a la Tierra por el polvo cósmico pero como materia viva "ya hecha".

Haeckel defiende la generación espontánea en estos términos: "La materia viva debe en un momento cualquiera de la evolución del globo haber nacido de la materia bruta, porque existió un tiempo en que la Tierra se encontraba en un estado incompatible con la vida orgánica". Esto puede considerarse como una formación abiótica de compuestos químicos que condujeron a la aparición de los primeros organismos rudimentarios con actividad asimilativa y reproductora, es decir, actividad vital. Esta misma idea la mantuvo en cierto modo Darwin (21), que se vio filosóficamente impulsado a aceptar la generación espontánea, al menos en sus principios, al retroceder en sus conceptos básico sobre la evolución.

Pflüger emitió en su día una hipótesis sobre el origen mineral de la materia viviente a partir del cianógeno, que según él es la molécula que da a la materia viviente sus propiedades. Verworn ahondando en la teoría de la formación de la materia viva a partir del cianógeno indica que para ello son necesarias altas temperaturas, lo que según él coincide con las condiciones total o parcialmente incandescente de la formación de la Tierra. Indica además que "es el fuego la fuerza que ha engendrado por síntesis los materiales de la albúmina". "La vida deriva del fuego y se ha esbozado en una época en que la Tierra estaba aún incandescente".

Aunque esto hoy no parece admitirse, de estas palabras se deducen dos consideraciones :

1.- Fuego podría identificarse con energía.

2.- Esbozo significaría quizás etapas intermedias en la formación de la materia viva, o aparición de formas rudimentarias de vida; es decir, una evolución química prebiótica que condujo al surgimiento de unas formas vivientes primitivas, los llamados protobiontes o eobiontes.

Abundando en el tema de la materia viva, no se debe dejar de citar a Joaquín Mª Castellarnau (14), que en un discurso inaugural del curso 1922-23 en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales de este Instituto de España glosó el tema: "¿Pueden explicarse químicamente los fenómenos esenciales de la vida?"

En este sentido cita a Duclaux (24) que en su libro editado en 1920, con el título "La Chimie de la matiere vivante", indicaba que "de esto hoy no sabemos nada".

Castellarnau, en la mencionada disertación en la Academia expone sus principios acerca de una especificidad de especies biológicas, indicando que "ni una sola vez se da el caso que en esas síntesis (según la especie biológica), se olvide el carácter de especie, a diferencia de lo que sucede en Química Inorgánica que las sustancias son siempre las mismas por diferentes que sean las condiciones bajo las cuales la síntesis tenga lugar". En las células el resultado final conduce siempre a la formación de materiales iguales a los ya existentes a los cuales se integran aumentando su volumen". También habla de la palabra asimilar, palabra derivada del latín *ad* y *similare*, forma verbal de símil, que quiere decir el poder que tiene una cosa de hacerse suyas otras cosas distintas después de haberlas transformado de modo que sean iguales a ellas; y esto es lo que hacen cada uno de los "organismos de que se componen las células", produciendo así su crecimiento.

"Las sustancias proteicas son las que realmente viven", dice el mencionado autor, lo que abunda en los conceptos anteriormente expuestos del "biógeno o albúmina viva". Finalmente hay que citar a Haldane, que en unas conferencias dictadas en la Universidad de Yale, en 1917, exponía las siguientes consideraciones: "Hay que investigar la vida tal cual es y no tal como los físicos y los químicos quieren que sea, pues le ha llegado la hora a la Biología de recobrar su libertad y de

desenvolverse por sí misma como una Ciencia experimental y activa que tiene delante de sí un mundo entero que conquistar".

En este contexto hay que aclarar que se ha analizado la materia viva y se han separádo sus constituyentes; hoy se conoce cuál es la composición de los organismos vivos, sus analogías y diferencias entre las distintas especies, y dentro de la misma especie, en los organismos pluricelulares en los que se ha realizado la diferenciación celular en tejidos, la diferente composición de estos. Hemos podido considerar la gran variedad de compuestos químicos en los organismos vivos, que alcanzan algunos miles de especies químicas distintas. También es perfectamente conocido cómo estas especies químicas se interrelacionan dando lugar a agregados supramoleculares y cómo estos agregados se asocian, se estructuran y dan lugar a organismos funcionales, los cuales con diversidad morfológica, fisiológica y química integran la unidad con actividad vital que es la célula, representante genuino de la materia viva y soporte del proceso dinámico que puede ser la vida. Pero sigue la pregunta, continúa una incógnita sin despejar: ¿De todas las moléculas biológicas estudiadas e interrelacionadas cuál o cuáles son las responsables de la actividad vital, las que definen la materia viviente?. En otras palabras ¿cuáles son las moléculas de la vida?, la contestación podría ser todas y ninguna; todas en general y ninguna en particular. Sin todas no hay vida, pues todas son necesarias. Una en particular no parece definir la actividad vital.

Hoy se conoce prácticamente de un modo exhaustivo la composición de la materia viva, desde sus átomos y moléculas más simples a las estructuras moleculares más complejas. Las técnicas instrumentales analíticas que actualmente se aplican son tan sofisticadas que "pueden detectar cantidades de casi nada en muestras de casi nada". Sin embargo cabe la posibilidad de que alguna molécula "decisiva para la vida" haya escapado a su análisis y que esa molécula sea la clave para la vida. De todas maneras esta consideración resulta poco probable. A mi modesto entender en el análisis está todo hecho por lo menos al nivel de identificación y de cuantificación.

La clave de la vida puede residir en el fenómeno de la transducción de energía. Ya Carracido expone e imagina a la llamada "albúmina viva como un explosivo manso, que produce pequeñísimas y continuas explosiones mantenedoras de los trabajos peculiares al proceso metabólico de la vida". Este punto propuesto por el genial Carracido en su obra "Química Biológica", ya comentada, parece ser precursor de las

ideas modernas acerca de la transducción de la energía de los procesos redox (de origen fotosintético o respiratorio) a la formación de enlaces ricos en energía, materializados en la molécula de ATP. Carracido habla de esas pequeñas explosiones que mantienen el trabajo de los procesos metabólicos. Si atendemos a los actuales conceptos de la síntesis de ATP, hay que admitir la fosforilación a nivel de sustrato que se traduce en la formación de ATP, en el sistema glicolítico de la gliceraldehído-3-fosfato-deshidrogenasa, NAD^+ dependiente, acoplado a la fosfoglicerato-quinasa (6); a la fosforilación oxidativa mitocondrial (6)(61)(81) que acopla el transporte de electrones del NADH o de otros donadores al oxígeno con la síntesis de ATP y también la fosforilación fotosintética en el flujo electrónico impulsado por la luz, que también genera moléculas de ATP (50)(51). En todos estos procesos generadores y acumuladores de energía están involucradas moléculas diversas, de las cuales unas han sido identificadas y otras no. Es probablemente en estos procesos bioenergéticos donde reside la actividad de la materia viva, esto es, la realidad viviente. Resulta oportuno citar aquí unas palabras que Losada pronunció recientemente en la Real Academia de Medicina de Sevilla (52): "La bioenergética constituye en la actualidad uno de los campos más fascinante de la ciencia y merece interés prioritario no sólo por cuanto revela el funcionamiento físico-químico íntimo de los organismos vivos de los comienzos de la vida en la Tierra, sino porque toda la energía que viene utilizando la humanidad para su sustento y necesidades domésticas e industriales -alimentos, carbón, petróleo, gas natural- es de origen biológico" y continua "Desde un punto de vista mecanicista podemos decir que la vida es un delicado equilibrio dinámico e inestable de infinidad de reacciones físico-químicas que se acoplan y concatenan en perfecto orden y armonía". Según este autor lo que define la vida, con su capacidad de "crecer, multiplicarse y realizar sus múltiples actividades vitales e incluso simplemente para mantener sus estructuras y subsistir", es el consumo constante de energía.

En relación con los mecanismos de síntesis de ATP acoplados al transporte de electrones con las estructuras membranosas celulares (mitocondrias, cloroplastos, etc..) se han propuesto diversas teorías.

En el año 1953 Slater (81) enunció la hipótesis del intermediario covalente, manteniendo que la transferencia de electrones y la fosforilación oxidativa se acoplaban mediante intermediarios químicos directos, en cuya formación participan transportadores de la cadena respiratoria. En 1964 Boyer (6) propuso la hipótesis del cambio conformacional que ocurría como consecuencia de la transferencia de

energía química desde la cadena de transporte de electrones a las reacciones sintetizadoras de ATP, de manera que la energía podría transmitirse a través de cambios en la estructura tridimensional de una proteína acopladora, determinados por fuerzas no covalentes. La hipótesis más moderna fue propuesta por el científico británico Mittchell (61), quién de una manera revolucionaria consideraba que la transferencia de electrones a través de la membrana generaba un gradiente de concentración de protones, gradiente que constituye el " estado de alta energía", que puede promover la síntesis de ATP.

En relación con estas hipótesis es necesario destacar, que los intermediarios químicos no han sido puestos en evidencia de una manera convincente, ni tampoco se han encontrado los complejos específicos entre los componentes redox y la ATP-sintasa, que se requieren para explicar la hipótesis química o conformacional. Todo ello hizo al ya mencionado científico Mittchell, galardonado con el premio Nobel de Química, exclamar que estas hipótesis no son realistas. Sin embargo indica Losada en el discurso ya citado de la Real Academia de Medicina de Sevilla "que el que hasta ahora -como subraya el propio Mittchell- no se haya detectado, identificado ni aislado el compuesto rico en energía es el mejor aliciente para su búsqueda, lo que , de realizarse, será, indiscutiblemente uno de los grandes éxitos de la investigación en el campo de la bioenergética en un futuro que se vislumbra muy próximo".

Se conoce que las enzimas operan "in vitro" catalizando reacciones participantes del metabolismo. Más aun se conoce la síntesis en el laboratorio de un virus, con capacidad infecciosa. Ninguno de estos procesos han creado materia viviente, autónoma, independiente. Se conoce un conjunto de sistemas transductores de energía (fotosintéticos y quimiosintéticos) y nadie duda de su existencia en un estado energetizado. Lo mismo se puede decir con respecto al intermediario energético de la oxidación del gliceraldehído-3-fosfato a 3-fosfoglicerato, que aún no ha sido aislado, pero que Racker ha podido detectar en una forma de tioéster por su banda de absorción en el ultravioleta.

Después de lo expuesto me pregunto ¿no serán esos complejos intermedios químicos "ricos en energía" que verifican la transducción de energía de los procesos redox (foto- o quimiosintéticos) a enlaces pirofosfato (ATP) las buscadas moléculas en que reside la vida?. Podría ser una proteína, una "albúmina viva", un "biogeno", que al ser aislado se desnaturaliza. Una proteína que solo se activa en su forma naciente y que tuvo que ser sintetizada por un ser vivo en el principio de los

tiempos, y ser transmitida a través de la escala evolutiva a todos los organismos vivos. Así pues se podría decir que la vida es una manifestación más de la energía, ordenada y dirigida.

Sin embargo no quiero terminar esta exposición sin hacer nuevamente una alusión especial al gran pionero de la Bioquímica Española, Carracido (13), insigne Académico de esta Corporación, que con unas elocuentes palabras enseñó lo siguiente:

"En efecto hay biólogos que niegan que se hable de materia viva porque no existe; son seres vivos los que existen, pero no materia viva. Tampoco existe la energía; nosotros conocemos fenómenos térmicos, luminosos, eléctricos y mecánicos y llamamos a todo esto manifestaciones de la energía; pero la energía no existe como realidad; es un concepto formado por abstracción".

Pero es evidente que la vida existe. Las biomoléculas son un fiel reflejo de su realidad objetiva. El cómo surgió la vida sigue siendo un enigma. Espero con ansiedad que la Investigación Científica consiga descifrar, si ello conviene, esta incógnita.

He dicho.

BIBLIOGRAFIA.

(1) ALVARADO, S.:"Ciencias Naturales (Geología y Cuestiones Biológicas). Gráfica Administrativa. Madrid, 1944.

(2) ANFINSEN, C. B.: "The molecular basis of evolution". John Wiley & Sons Inc. New York, 1959.

(3) BEADLE, G. W. and TATUM, E. L.:"Genetic control of biochemical reactions in Neurospora". Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 27, 499-506 (1941).

(4) BERNAL, J. D.:"The origin of life". Weidenfeld and Nicolson, London, 1967.

(5) BOOIJ, H. L. and BUNGERBERG DE JONG, H. G.: "Biocolloids and their interactions". Springer, Viena, 1956.

(6) BOYER, P. D. G.:"Carboxyl activation as a possible common reaction in substrate level and oxidative phosphorylation and in muscle contraction". En: "Oxidases and related redox systems" (Ed. King, T. E.), John Wiley & Sons Inc. New York, 1964.

(7) BUVET, R. and PONNAMPERUMA C.:"Chemical evolution and the origin of life". Am. Elsevier Publ. Co. Inc. New York, 1971.

(8) CALLEWAERT, D. M. and GENYEA, J.: "Basic chemistry: General, Organic, Biological". Worth, New York, 1980.

(9) CAIRNS-SMTH, A. G. and HARTMAN, H.:"Clay minerals and the origin of life". Cambridge University Press, 1986.

(10) CALVIN, M.:"Der Weg des Kohlenstoff in der Photosynthese" Angew. Chem. 74, 165-175 (1962).

(11) CALVIN, M.:"Chemical Evolution". Oxford University Press, 1969.

(12) CARRACIDO, J. R.:"Tratado de Química Biológica". Ed. Hernando, Madrid, 1924.

(13) CARRACIDO, J. R.:"La formación de la materia viva". Conferencia pronunciada en el Centro de Intercambio Intelectual Germano-Español. Madrid, 1927.

(14) CASTELLARNAU, J. M.:"¿Pueden explicarse quimicamente los fenómenos esenciales de la vida?. Discurso pronunciado en la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Madrid, 1922.

(15) CECH, T. R.:"RNA as an enzyme". Sci. Am., 255, 76-84 (1986).

(16) CECH, T. R.:"The generality of self splicing RNA: Relatonship to nuclear mRNA splicing". Cell. 44, 207-210 (1986).

(17) CECH, T. R. and BASS'B. L.:"Biological catalysis by RNA". Ann. Rev. Biochem. 55, 599-629 (1986).

(18) CHYBA, C. and SAGAN, C.:"Endogenous production, exogenous delivery and impact-shock synthesis of organic molecules: an inventory for the origin of life". Nature (London) 235, 125-132 (1992).

(19) DANCHIN, A.:"El origen de la vida". Mundo Cientifico, 84, 934-942 (1988).

(20) DARWIN, C.:"The origin of life by means of natural selection . " J. Murray, London, 1859.

(21) DARWIN, F.:"The life and letters of Charles Darwin". Appelton, New york, 1989.

(22) DELGADO PALACIOS, G.:"Origenes de la vida". Tip. J. M. Herrera. Irigoyen y Cia., 1904.

(23) DICK, D. A. T.:"Cell water". Butterworths, Washington, 1966.

(24) DUCLAUX, J.:"La chemie de la matiere vivante". Paris, 1920.

(25) DUNBAR, C. O.:"La Tierra". En: "Historia Natural Destino". Tomo I. Ediciones Destino, Barcelona, 1971.

(26) DYSON, F. J.:"A model for the origin of life". J. Mol. Evol. 18, 344-350 (1982).

(27) FLORKIN, M. and MASON, H. S.:"Comparative Biochemistry". Academic Press, New York, 1960.

(28) FOLSON, C. E. and MOROWITZ, H. I.:"Prebiological membranes: Synthesis and properties". Space life Sci., 1, 427-538 (1969).

(29) FOX, S. W.:"A theory of macromolecular and cellular origin". Nature (London) 205, 328-340 (1965).

(30) FOX, S. W.:"Self ordered polymers and prpagative cell-like systems". Naturwissenschaften 56, 1-9 (1969).

(31) FOX, S. W. and DOSE, K.:"Molecular evolution and the origin of life". Marcel Dekker, New York , 1977.

(32) FREIFELDER, D.:"Molecular Biology". Van Nostrand Reinhold Co., New York, 1983.

(33) FRIEDEN, E.:"The chemical elements of life". Sci. Am. 227, 52-64 (1972).

(34) FRUTON, J. G. and SIMMONDS, S.:"General Biochemistry". John Wiley & Sons. Inc. New York, 1958.

(35) GARCIA, M.:"Exposición crítica de las teorías vigentes sobre el origen de la vida". Anthropos, Editorial del Hombre. Barcelona, 1982.

(36) GARCIA, M.:"La tierra y la actividad prebiológica". Editorial del Hombre. Barcelona, 1982.

(37) GARRASTAZU, C., INIESTA, M. P., ARANGUEZ, M. I. and RUIZ AMIL, M.: "Comparative analysis of propionyl-CoA carboxylase from liver and mammary gland od mid lactation cow". Comp. Biochem. Physiol. 99 B, 613-617 (1991).

(38) GUTIERREZ RIOS, E.:"Quimica Inorgánica". Editorial Reverté. Barcelona, 1978.

(39) HALDANE, J.B.S.:"The origin of life". Rationalist annual, 148, 3 (1929).

(40) HANDSCHUH, J. G. and ORGEL, L. E.: "Struvite and prebiotic phosphorylation". Science, 179, 483 (1973) .

(41) INSTITUTO GALLACH: "Historia Natural" Vol. XII. Ediciones Océano, Barcelona, 1989.

(42) JOHN y MOODY, R.: "El mundo prehistórico". Ediciones Vidorama, Barcelona, 1987.

(43) JOYCE, G. F.: "RNA evolution and the origins of life" Nature (London) 338, 217-224 (1989).

(44) KAPLAN, R. W.: "El origen de la vida". Ed. Alhambra, Madrid, 1982.

(45) LEHNINGER, A. L.: "Bioquímica" Ed. Omega. Barcelona, 1972.

(46) LEHNINGER, A. L.:" Biochemistry", Sgnda. ed., Worth Publishers, Inc. New York, 1975.

(47) LEHNINGER, A. L.: "Principles of Biochemistry". Worth Publishers, Inc. New York, 1982.

(48) LEONARDI, P.: "La evolución biológica" Editorial Fax, Madrid, 1957.

(49) LOHRMAN, R. and ORGEL, L.E.: "Urea-inorganic phosphate mixture as prebiotic phosphorylating agent" Science, 171, 490-96 (1971).

(50) LOSADA, M.: "Luz, Materia y Vida". Atlantida, Vol. IV, 16, 339-354 (1965)

(51) LOSADA, M.: En: "Problemas Modernos de Ciencias Naturales" (Conceptos actuales en la fotosíntesis y quimosíntesis). Dirección General de Enseñanza Media. Madrid, 1965.

(52) LOSADA, M.: "¿Qué es la vida?" Discurso protocolario de la inauguración del 292 Año Académico de la Real Academia de Medicina de Sevilla.

(53) MC CLAIN, W., GUERRIER-TAKADA, C. and ALTMANS, S.: "Model sustrates for RNA enzyme". Science, 238, 527-530 (1987).

(54) MARTIN MUNICIO, A.: "Modo de acción, selectividad y especificidad de los antibióticos (Contestación a D. Vázquez). Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Madrid, 1982.

(55) MASON, S. F.: "Chemical Evolution". Claredon Press, Oxford, 1991.

(56) MILLER, S. L.: "A production of amino-acides under possible primitive earth conditions". Science 117, 528-529 (1953).

(57) MILLER, S. L.: "Production of some organic compound under possible primitive earth conditions". J. Am. Chem. Soc. 77, 2351-61 (1955).

(58) MILLER, S. L. and UREY, H. C.:"Organic compound synthesis on the primitive earth". Science 130, 245-251 (1959).

(59) MILLER, S. L. and ORGEL, L. E.: "The origins of life on the earth". Prentice Hall, Englewood Cliffs, N. J. (1974).

(60) MILLER, S. L., UREY, M. C. and ORO, J.: "Origin of organic compounds on the primitive earth and in meteorites" J. Mol. Evolution 9, 59, (1976).

(61) MITCHELL, P. D.: "Coupling of phosphorylating to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. Nature, 191, 144-148 (1961) .

(62) MONOD, J.: "El azar y la necesidad" Tusquet Editores, Barcelona, 1988.

(63) MOTZ, U.: "The universe. Its beginning and end". Ch. Scribners Sons. New York, 1975.

(64) OPARIN, A. J.: "El origen y la evolución de la vida". Ediciones Curie, Buenos Aires, 1968.

(65) OPARIN, A. J.: "El origen de la vida". Ediciones Akal. Madrid, 1989.

(66) ORGEL, L. E.: "The origin of life: Molecules and natural selection". Chapman and Hall Ltd. London. 1973.

(67) ORO, J. and KIMBALL, A. P.:"Thymine:A possible prebiotic synthesis". Science, 173, 446 (1971).

(68) ORO, J. and STEPHEN-SHERWORD, E.:"The prebiotic synthesis of oligonucleotides". Orig. of life, 5, 159 (1974)

(69) PAETCH-HOROWITZ, M., BERGER, J. and KATCHALSKY, A.: "Prebiotic synthesis by heterogeneus polycondensation of aminoacid adenylates". Nature (London) 228, 636-39 (1970).

(70) PELCZAR, M. J. y REID, R. D.: "Microbiología". Ediciones del Castillo. Madrid, 1973 .

(71) PERICOT, L., CASTILLO, A. y VICENS, J.: "Historia Universal Política". Ediciones Teide, Barcelona, 1945.

(72) PIRENNE, J.: "Historia Universal" Vol. I. Ediciones Océano, Barcelona, 1982.

(73) PLAZA Y JANES (Divulgación): "La Tierra" Plaza y Janés, S. A. Barcelona, 1985 .

(74) PONNAPERUMA, C. and MACK, R.: "Nucleotide synthesis under possible primitive earth conditions". Science, 148, 1221 (1965).

(75) RUIZ AMIL, M., de TORRONTEGUI, G., PALACIAN, E., CATALINA, L. and LOSADA, M.: "Properties and function of yeast pyruvate carboxylase" J. Biol. Chem. 24, 3485-3492 (1965).

(76) SCHRAMM, G.: "Synthesis of nucleosides and polynucleotides with metaphosphate esters". En: "The origin of Prebiological Systems"Fox, S. W. Academic Press, New York 1965.

(77) SCHRAMM, G., GROTSCH. H and POLLMANN, W.: "Nitch-enzymatische Synthese von Polysacchariden, Nucleosiden und Nucleinsäure und die Entstehung selbst vermehrungsfähiger Systeme" Angew. Chem., 74, 53-59 (1962).

(78) SCRUTTON, M. C. and UTTER, M. F.: "Regulation of glycolysis and gluconeogenesis in animal tissues" Ann. Rev. Biochem., 37, 249-302 (1968).

(79) SEGEL, I. H.: "Biochemical Calculations" Snda ed. Wiley, New York, 1976.

(80) SILVERA, D.: "Cuando las enzimas no son proteinas" Mundo Científico 103, 702-703 (1990).

(81) SLATER, E. C.: "Mechanism of phosphorylation in the respiratory chain". Nature, 172, 975-978 (1953).

(82) STANIER, R. Y., DOUDOROFF, M. and ADELBERG, E. A.: "The Microbial World" Prentice Hall. N. J. 1958.

(83) VAZQUEZ, D.: "Modo de acción, selectividad y especificidad de los antibióticos (Discurso de recepción)". Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales. Madrid, 1982 .

(84) VERWORN, M.: "Die Biogenhypothese". Gustav Fischer Verlag, Jena, 1903.

(85) VILLAR PALASI, V., CABEZAS FDEZ. DEL CAMPO, J. A. y SANTOS RUIZ, A.: "Tratado de Bioquímica". Editorial Augusta, Barcelona, 1977 .

(86) WALDROP, M. M.: "Did life really start out in an RNA world?" Science, 246, 1248-1249 (1989).

(87) WEST, E. S. and TODD, W. R.: "Textbook of Biochemistry". MacMillan Company, 1963.

(88) WETTSTEIN, R.: "Tratado de Botánica Sistemática". Ed. Labor. Madrid, 1944.

(89) WILSON, A. C., CARLSON, S. S. and WHITE, T. J.: "Biochemical Evolution" Ann. Rev. Biochem. 46, 573 (1977)

DISCURSO
DE
CONTESTACION

Por el Excelentísimo Señor Don
MANUEL DOMINGUEZ CARMONA
Académico de Número

Excelentísimo Sr. Director
Excelentísimos Sres. Académicos
Señoras y Señores:

A las muchas satisfacciones que mi pertenencia a esta Real Academia Nacional de Farmacia en cuyo seno me aceptasteis me produce, se une hoy esta nueva de poder en nombre de la misma, recibir como nuevo Académico al Prof. D. Manuel Ruiz Amil y exhibir y proclamar los méritos que le hicieron acreedor de este honor y glosar su discurso de ingreso. Muchas gracias pues Sres. Académicos por la confianza que en mí habéis puesto para esta noble y satisfactoria tarea.

Hace más de veinte años que conozco al Prof. Ruiz Amil y que soy admirador de su obra. Fué en la inolvidable Universidad Compostelana en donde desde su incorporación comenzó una intensa y cordial amistad cimentada por la que nuestras respectivas familias, mujeres e hijos anudaron.

El hombre es una unidad y por ello no se debe hacer análisis que presenten la personalidad fragmentada sino contemplar el conjunto de lo que cada persona supone de irrepetible. Ese hubiera sido nuestro deseo al presentarnos la figura del Prof. Ruiz Amil. Sin embargo no tengo capacidad para hacer esta síntesis y por ello estoy obligado a presentaros aisladamente diversos aspectos de la personalidad del Prof. Ruiz Amil.

LA PERSONA

Nació el Prof. Ruiz Amil en la sevillana ciudad de Utrera en donde transcurrió su infancia. Su padre, Farmacéutico, Químico y Maestro, su madre Maestra, fueron los artífices de la educación familiar del nuevo Académico. Un hogar en donde el amor, la religión, el respeto, fueron forjando la joven personalidad del Dr. Ruiz Amil. Su padre presentaba ante la imagen de su hijo Manuel la del Prof. Carracido, quien fué su maestro durante sus estudios universitarios en la Facultad de Farmacia de la Universidad Central.

Es fácil imaginar como debió transcurrir la infancia de Ruiz Amil alternando los juegos con los estudios en su pueblo natal. En 1939 empieza el Bachillerato en el prestigioso Colegio de los Salesianos de Utrera, que culminó brillantemente con el Examen de Estado en la Universidad de Sevilla.

Pese a la cercanía y al atractivo que Sevilla ejerce sobre toda persona con sensibilidad pudo más en el joven Ruiz Amil, el prestigio de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central que su padre le había imbuido. Así con todas las dificultades que estudiar lejos de la familia produce en el estudiante, Ruiz Amil se traslada a Madrid y cursa los estudios de la Licenciatura de Farmacia con plena brillantez.

Cumpliendo con su deber hacia la Patria, ingresó en la I.P.S. en la Granja, obteniendo el grado de Alférez de Infantería finalizando sus actividades militares en el Glorioso Regimiento de Infantería "León 38".

Tuvo Ruiz Amil la suerte de casarse con una magnífica mujer, también farmacéutica, quien reúne a la proverbial belleza de las canarias la simpatía y el saber estar que todos sus amigos le reconocemos. Ella y sus hijos, todos universitarios continúan la tradición familiar de los Ruiz Amil. Leonor, tu conoces mejor que nadie lo que significas para Manuel. En el fondo de su tesonero afán estás tú y están vuestros hijos. Enhorabuena por tanto, a la mujer fuerte que enciende el entusiasmo de Manuel Ruiz Amil.

Méritos Académicos

La vocación Universitaria del Prof. Ruiz Amil se manifiesta enseguida después de sus estudios Académicos pues obtiene para el Curso 1952-

53 la plaza de Profesor Ayudante de clases prácticas. Este cargo Académico ha constituido un importante vivero de vocaciones, cantera por donde muchos hemos comenzado ilusionados nuestra carrera Académica. En ella lo importante era sentirse miembro de la Universidad sin buscar más satisfacciones que el trabajo bien hecho puesto que la remuneración era tan escasa que sólo se iba a recibirla al cabo de varios meses de haberse acumulado para que compensara el desplazamiento al Rectorado.

Como consecuencia de dicha vocación Ruiz Amil oposita a la plaza de Profesor Agregado de Bioquímica de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid en 1971, y en ese mismo año obtiene por concurso de acceso la plaza de Catedrático de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela en donde realizó una enorme labor docente e investigadora traducida en multitud de alumnos y trabajos de su especialidad. En el año 1974 vuelve como Catedrático Numerario de Bioquímica a la Facultad de Veterinaria de Madrid, y en 1984 se reincorpora a la Facultad de Farmacia de la misma Universidad en la que brillantemente sigue impartiendo su magisterio juntamente con un eficaz y competente grupo que constituyen el Instituto de Bioquímica (Centro Mixto CSIC-UCM) del que también forman parte la Investigadora Científica del CSIC Doña María Cascales, distinguida Académica y Tesorera de nuestra Corporación y el Académico correspondiente y Catedrático Numerario Don Manuel Benito de las Heras.

Para responder a su afán indagatorio el Prof. Ruiz Amil, ante la indigencia de medios que la Universidad de los años 50 padecía, dirigió sus esfuerzos a ingresar en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas y así en 1954 es nombrado Becario de dicha institución y con los firmes pasos de quien camina siempre seguro y hacia adelante, asciende a Colaborador Científico en 1957, Investigador Científico en 1965 y finalmente en 1971 obtiene el grado y puesto de Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Durante su estancia en dicho Consejo ocupó los siguientes cargos: Jefe de la Sección de Fisiología Microbiana del Instituto de Biología Celular (1968-71), Jefe del Departamento de Química Celular del Instituto de Biología Celular (1968-71), Secretario del Instituto de Biología Celular (1968-71), Profesor de Investigación (1971) y Jefe de la Sección de Bioquímica del Instituto de Investigaciones Científicas (1976-84).

La actividad investigadora del Prof. Ruiz Amil se ha dirigido especialmente al fascinante mundo de las enzimas. Las enzimas, compuestos complejos de proteínas bien aisladas o unidas a grupos prostéticos generalmente vitaminas o compuestos organo-metálicos cuyo papel es acelerar de modo específico las reacciones químicas que gracias a su participación adquieren la categoría de reacciones bioquímicas indispensables para la vida puesto que participan en los mas variados aspectos de la Fisiología e incluso en la Patología. Recientemente se ha descubierto por Chambon de Estrasburgo, una enzima la Stromelysin-3 que lisa el estroma tisular permitiendo la aparición de la neoformación vascular que permite la expansión tumoral.

De los más de 65 trabajos científicos publicados en las más prestigiosas revistas españolas y extranjeras de su especialidad, destacamos los siguientes: "Influencia de la timodriquinona sobre el metabolismo de ácidos orgánicos y la respiración de las plantas", "The hexokinase of the honey bee", "Oxalocetate, citramalate and glutamate formation from pyruvate in baker's yeast", "Tartaric acid metabolism in Rhodotorula glutinis", "Regulation of the sinthesis of glyceraldehyde-3-phospate dehydrogenase in Pseudomonas putida", "Influencia nutricional y hormonal sobre los niveles de ornitina transcarbamilasa de hígado de cobaya", "Regulation of ornithine transcarbamylase en Rhodotorulia glutinis", "Purificacion and properties of two enzimatic forms of B-N-acetilaglucosaminidase from Mytilus edulis L.hepatopancreas", "Purificación y propiedades de una B-D-N-Acetylglusoaminidasa aislada de las gónadas del Mytilus edulis (mejillón)", "Regulación e identificación de sorbitol deshidrogenasa en micelios de Aspergillus oryzae", "Propiedades fisico-químicas de la arginasa de hígado de cobaya", "Exploración de los niveles de insecticidas organoclorados en mejillón (Mytilus edulis) por cromatografía gas-líquido", "Properties and function of malate enzyme from Pseudomonas putida". "Piruvate kinase of mussel foot (Mytilus edulis L.), Kinetic properties effectors", "Influence of ATP and magnessium on phophofructokinase from sea bass (Dicentrarchus labrax L.) liver", "NAD^+ dependent isocitrate dehydrogenase from hepatopancreas of mussel (Mytilus edulis L.)", "Pyruvate kinase of sea bass liver: interrelationship in regulating properties", "Metabolic regulation of glycolisis in Sea Bass muscle. I. Kinetic study and characteristic modulators of Pyruvate Kinase", "Regulation of phosphofructokinase during haemopoiesis in rainbow trout (Salmo gairdneri R.)", "Comparative analysis of propionyl-CoA carboxylase from liver and mammary gland of mid lactation cow·, etc.

Visto el historial científico del nuevo Académico nada más lógico que en esta culminación de una vida tan cargada de hallazgos profesionales que Ruiz Amil nos haya hablado del origen de la vida. El científico no es sólo aquella persona que estudia el detalle, sino que le hace trascender, pasar de lo peqùeño y particular a lo universal y trascendente, es decir, hacer y formar cultura.

Como consecuencia de su profunda dedicación a la Universidad, el Prof. Ruiz Amil ha ocupado puestos importantísimos en la Universidad. Entre ellos destacamos los siguientes: Catedrático supervisor de la Biblioteca de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela (1972-74), miembro de la Comisión de convalidaciones de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela (1972-74), Secretario de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid (1975-77), Vicedecano de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid (1977), Director del Departamento de Fisiología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid (1978), Director del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid (1978-84), Vicedecano de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid (1984-87), Presidente de la Subcomisión de Convalidaciones de la Facultad de Farmacia y miembro de la Comisión de Convalidaciones de la Universidad Complutense de Madrid (1984-87) y Director del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid (desde Octubre 1989).

Entre los múltiples premios y distinciones que adornan al Prof. Ruiz Amil destacamos las siguientes: Premio PIDEFE de la Real Academia de Farmacia (1952), Becario de la Fundación Alexander von Humboldt (1954-56), Becario de la Fundación Juan March (1958), Becario de la "International Energy Agency" y la "Food and Agriculture Organization" de la O.N.U. en Wageningen (Países Bajos) (1961), Miembro fundador de la Sociedad Española de Bioquímica (1963), Consejero Adjunto del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (1973), Socio de la Sociedad Española de Fisiología (desde 1980), Académico Correspondiente de la Real Academia de Farmacia (desde 1985), Miembro del Comité Científico de la Revista "Acta Veterinaria", editada por la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Extremadura (Cáceres, desde 1987), Miembro del Equipo de Revisores de la Revista "Anales de la Facultad de Veterinaria de León" (desde 1987), Miembro del Claustro constituyente de la Universidad Complutense de Madrid, elegido por la

Facultad de Veterinaria (1983-86), Miembro del Claustro de la Universidad Complutense de Madrid, elegido por la Facultad de Farmacia (1986-90), reelegido en 1990 por la misma Facultad, y Premio de la Real Academia de Farmacia 1988 por el trabajo "Glucogénesis y lactogénesis en bovinos: bases químicas".

Fruto de su colaboración con la Real Academia de Farmacia hay que señalar que ha sido miembro de los Jurados Calificadores para el Premio de la Real Academia del año 1985, del "Premio Antibióticos" del año 1987, del Premio "Santos Ruiz" del año 1989 e igualmente ha efectuado el informe crítico sobre el libro de Percheron y cols. titulado "Abreégé de biochimie générale".

El Prof. Ruiz Amil ha presentado sus trabajos a la opinión pública unas veces por medio de comunicaciones a los Congresos Científicos Nacionales e Internacionales. Hemos podido comprobar más de 80 comunicaciones todas de un enorme interés, y referidas en su inmensa mayoría al estudio y actividad de las enzimas. También ha presentado los resultados de sus trabajos en conferencias magistrales en distintos foros.

La actividad investigadora del Prof. Ruiz Amil se vierte también en lo que consideramos responsabilidad ineludible del maestro, es decir en la dirección de los proyectos de Investigación de sus colaboradores y discípulos. Así no es extraño que haya sido director de once Tesis Doctorales todas ellas calificadas con Sobresaliente "Cum Laude" y las últimas con la poco afortunada denominación actual de "Apto Cum Laude", así como doce Tesinas de Licenciatura.

EL DISCURSO

El Académico ha traído a nuestra meditación una de las más importantes incógnitas que el saber humano reiteradamente a través de la historia, ha intentado desentrañar.

Nada más lógico que como colofón de un investigador en el campo de la bioquímica, que desee darle transcendencia. El auténtico científico no se limita a diseñar un experimento, sino que lo interpreta y sitúa los resultados dentro de las teorías y de las leyes.

Las Ciencias Físicas y las Ciencias de la Vida se van cada vez más acercando para formar una sola Ciencia capaz de responder e interpretar cualquier fenómeno que tenga lugar en la Naturaleza.

La generación espontánea de la vida.

El anecdotario de observaciones de que la vida podía surgir de modo espontáneo, es enormemente amplio. En todas las épocas, en todos los pueblos, ha habido una creencia sobre la generación autónoma de los seres vivos. La eclosión de los huevos de los artrópodos con la aparición súbita de nubes de estos animales hasta el enturbiamiento de los caldos por el desarrollo de microorganismos, daban pábulo a esas creencias. Así los babilonios creían que los gusanos se podían formar a partir del limo de los canales o que del cieno fecundante del Nilo podían crearse reptiles y hasta roedores. Aristóteles escribió sobre los animales nacidos de la tierra de las secciones pútridas y añade que varios insectos se engendran del rocío, de la descomposición del estiércol, de los cabellos, del sudor y de la sangre. Estas ideas se mantienen en la Edad Media y para San Basilio algunos seres nacerían de la tierra misma. Santo Tomás de Aquino aceptaba la generación espontánea y aún en el pasado siglo, Veniamin afirmaba que los insectos, gusanos, ranas y ratones, se autogeneran espontáneamente de los excrementos animales , arenas marinas, tierra putrefacta o cadáveres. No son solamente estos orígenes de la vida los que la Humanidad ha creído, puesto que no podemos olvidar el origen de las aves, de las conchas marinas y tanto estas como aquellas, de los árboles, los árboles anserinos o hasta corderos. Redi y posteriormente Pasteur, demostraron la falsedad de la generación espontánea. Las famosas experiencias de Pasteur con sus matraces esterilizados, demostraron claramente que las bacterias y las levaduras no se creaban espontáneamente en medios inorgánicos sino que procedían de otros microorganismos. Todo ser vivo procede de otro ser vivo.

Panespermia.

El filósofo griego Anaxágoras, quien vivió entre los años 500 a 428 a. de C. opinaba que los seres vivos nacían del cieno fecundado por los espermata distribuidos por todo el espacio. Es la panespermia idea que estuvo muy difundida en la antigua Roma, en la Edad Media e incluso en el Mundo Moderno. Para Kircher (1965) los seres vivos se originarían desde los "gérmenes de vida" dispersos en el caos. Spencer-Johnes en su libro titulado "Vida en otros mundos" concluye que la vida debe estar difundida a lo largo y ancho del Universo. Esta idea tiene cierta base observacional puesto que se han encontrado aminoácidos en algunos meteoritos. La resistencia de los esporos permite pensar una posibilidad de transmisión de formas a través del espacio.

Las Teorías Científicas se apoyan en los hechos, es decir, en los fenómenos percibidos o con la ayuda de aparatos que amplifican la sensibilidad de los mismos o que modifican los estímulos inapreciables en otros que se pueden percibir.

El conocimiento se logra como decía Spitzer, no por la progresión de uno a otro detalle sino por la adivinación o anticipación del todo. Por tanto en toda teoría hay huecos que han sido llenados sólo por la adivinación, podríamos llegar a decir que las teorías científicas no se han elaborado siguiendo un método absolutamente científico. A finales del S. XIX Engels elaboró una teoría comprensiva de la formación de la vida y de la evolución. Un aspecto parcial de la misma sería la famosa Teoría de la Evolución de las especies de Darwin. La Teoría general de la evolución considera que la energía evolucionaría para, de acuerdo con la ley de Einstein hacerse partícula elemental y estas asociadas en formas cada vez más complejas y estructuradas, formaría átomos y luego moléculas, las cuales se polimerizarían en la famosa "sopa" o en el famoso "verdín" de las charcas formarían membranas que delimitarían un espacio en el cual las reacciones bioquímicas pueden acelerarse. Se podría perfeccionar con la formación de ácidos nucléicos que dotarían a esa estructura cerrada la propiedad de autoconservarse, autorregularse y reproducirse, es decir para pasar de lo inerte a la vida, va a suponer la perpetuación de la propia estructura, pese a las agresiones del medio y obtener de este lo necesario para dicha conservación y reproducción. Las Leyes de la Biología no son sino las mismas leyes químicas. Las enzimas no determinan reacciones químicas diferentes de las que tienen lugar en medios inertes, sino que simplemente las aceleran permitiendo de este modo la selección de la reacción favorecida por la enzima. Cuando la ADN polimerasa apone el nucleótido fosforilizado más adecuado al ADN parental está impidiendo que los demás nucleótidos no activados por la polimerasa se apongan o que lo hagan en una misma proporción.

Para que se mantenga la vida se necesita aporte de materia y energía, de acuerdo con el segundo principio de la termodinámica que dice que "cuanto más organizado esté un sistema necesita más energía para mantener su organización contra la tendencia natural al desorden". Son pues sistemas abiertos o negentrópicos.

El paso de lo inerte a lo vivo podría ser explicado por la intervención de fuerzas como querían las escuelas materialistas, o por el efecto de la entelequia o fuerza vital de tipo espiritual como afirmaban los idealistas.

Un descubrimiento sensacional se debe a Stanley Miller quien consiguió en los años 50 obtener formol, cianhídrico, acético y sobre todo aminoácidos especialmente la glicocola y alanina a partir de una mezcla del 13% de hidrógeno, 26% de metano, 26% de amoníaco, y 35% de vapor de agua sometidos a una temperatura de 60° C y a una intensa radiación ultravioleta; es decir la misma composición de la niebla que constituía la atmósfera primitiva de la Tierra antes de la aparición del oxígeno que solo se libera por la vida vegetal. La síntesis de los aminoácidos se repite siempre aún variando las condiciones de la experiencia, incluso con el empleo de altas presiones y temperatura, sin la actuación de los ultravioletas.

Ponnaperuma y Sagan con experiencias semejantes a las de Miller obtuvieron bases nitrogenadas especialmente la adenina y la guanina, y azúcares preferentemente la ribosa y desoxirribosa, es decir los componentes de los ácidos nucléicos.

Otro paso decisivo se debió a los americanos Fraenkel-Conrat y Williams y a los alemanes Gierer y Schramm quienes en 1955 y 1956 respectivamente demostraron que los componentes del virus del mosaico del tabaco separados del mismo virus eran capaces de reunirse ordenadamente para formar nuevamente el virus con capacidad de infectar a las células del tabaco. Descubrimiento sensacional que fue interpretado como la demostración de que lo inerte, es decir los componentes aislados del virus sin capacidad de autorreproducirse asociados adecuadamente se convertía en vida con capacidad de reproducirse.

A medida que nuestros conocimientos sobre el origen de la vida se ensanchan y enriquecen, se pone de manifiesto la maravilla de la Creación. Junto a los descubrimientos científicos no nos resuelven el misterio de la Creación. Solamente conocemos secuencias de fenómenos movidos por leyes físicas. El Universo o es infinito y eterno, y en este caso sería Dios, o es como hoy se sabe, limitado, temporal y en expansión, nacido de la enorme expansión denominada Big-Bang, cuya realidad acaba de objetivarse fotográficamente. Sería este momento en el cual comenzó a engendrarse la materia de la que hace miles de millones de años surgió la primera materia viva. En el principio sería el Verbo como dice el Evangelio de San Juan.

El origen de la vida estaría pues en la tierra y en el barro. Entre humilde y altivo en la lápida del sepulcro del Cardenal Portocarrero

situado delante del a Capilla de la Venerada Imagen de la Virgen del Sagrario en la toledana Catedral, se lee la siguiente inscripción: "Hic yacet pulvis cinis et nihil". Somos polvo aunque como decía nuestro Quevedo "polvo enamorado". Con este barro se piensa que la arcilla ha podido constituir el andamiaje sobre el cual se construyó la materia orgánica. Lain Entralgo en su libro "El cuerpo humano, teoría actual" dice: "Así veo lo que soy como resultado del acto Creador que dio realidad al Cosmos del que procedo y en el que existo".

La elaboración de la Teoría de la evolución presupone un orden que, partiendo de la energía pasaría por la formación de átomos, moléculas y estas cada vez más complejas, organismos procariotes y eucariotes, primero monocelulares y posteriormente policelulares cada vez más estructurados y complejos. El orden, sin embargo, no es intrínseco sino consecuencia del pensamiento humano. Los elementos químicos, por ejemplo, no están ordenados sino que es el hombre quien los ordena siguiendo criterios psicológicos en la forma de la famosa tabla periódica de Mendeleiev. Los elementos no están ordenados sino que Mendeleiev los ordenó.

Si somos capaces de pensar que el Mundo no tiene sentido, que no tiene un creador, surge la paradoja de que este pensamiento nos incapacita para elaborar aquella aseveración.

Así como la exposición completa del Curriculum y la labor del Prof. Ruiz Amil sería interminable, no lo es menos el hacer una glosa completa de su ameno discurso así como los comentarios que al mismo se podrían hacer, pero es preciso terminar aunque continuaremos durante mucho tiempo degustando los matices y sugerencias de este magnífico discurso.

Quiero terminar pues afirmando y corroborando que el Prof. Ruiz Amil será un Académico que prestará a esta Corporación la contribución de su saber, de su prestigio y de su bondad.

Felicito pues al Prof. Ruiz Amil y felicito igualmente a la Real Academia de Farmacia por esta nueva incorporación. Termino agradeciendo nuevamente a la Junta de Gobierno de la Academia el gran honor que se me ha conferido para contestar al discurso del nuevo Académico, a quien felicito y doy mi más cordial abrazo.

Excmos. Sres. Académicos, Sras. y Sres., he dicho.