



UNIVERSIDAD DE
CÓRDOBA



RFCB

Revista
Facultad de
Ciencias Básicas

Vol 3 No. 1-Edición digital ISSN: 2805-7821



Website: <https://revistas.unicordoba.edu.co/index.php/rfcb> Email: revistafbasicas@correo.unicordoba.edu.co

Physical origins of the cytoplasm and the emergence of the genetic code

Orígenes físicos del citoplasma y la emergencia del código genético

Andrés Felipe Díaz Delgadillo¹

¹Universidad de Córdoba – Colombia, Facultad de Ciencias Básicas, Departamento de Biología
(andresdiazd@correo.unicordoba.edu.co). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0168-1840>

Recibido: septiembre 28 de 2022

Aceptado: mayo 15 de 2023

Publicado: julio 31 de 2023

Abstract

The origin of life is tightly linked to the origin of the genetic code, no organism could be considered alive whether it lacks the capacity to transmit and execute chemical instructions necessary to replicate, vary, mutate and inherit their traits to future generations. In this review I board the problem of what conditions are known to be necessary to prime the origin of what is considered the building blocks of the genetic code.

Moreover it is discussed the ancestral origin of the cytoplasm as the matrix that supports a proto genetic code that promotes replication within but also its own synthesis so it is multiplied and preserved. These features provide the focus topic of the origin of life not only with experimentally well supported chemical evidence of DNA/RNA synthesis ex vivo but also with the fundamental descriptions of the biological principles that could allow us to understand the evolution of and the emergence of the living.

Keywords: Evolution, self-replication, pre-biotic, polymers, self-assembly

Resumen

El origen de la vida está ligado al origen del código genético, ningún organismo podría considerarse vivo si no posee la capacidad de transmitir y ejecutar instrucciones químicas replicables, mutables, variables y heredables a futuras generaciones. En esta revisión se aborda el problema de qué condiciones son necesarias para iniciar el origen de los bloques del código genético.

Además se discute el origen ancestral del citoplasma como una matriz bioquímica que soporta la replicación, síntesis y preservación del código genético. La discusión se centra sobre el origen de la vida con pruebas experimentales sobre la síntesis de ADN/ARN ex vivo, sino también con las descripciones fundamentales de los principios biológicos esenciales para el origen de los seres vivos.

Palabras claves: Evolución, autorreplicación, pre-biótico, polímeros, auto-ensamblaje

INTRODUCCIÓN

La mayoría de reacciones bioquímicas de la célula se llevan a cabo en micro compartimentos localizados en el citoplasma (Martin et al, 2010). Allí, los solutos forman parte de reacciones químicas esenciales para el

metabolismo celular, se transforman en energía química y proveen a las células con los materiales necesarios para su ensamblaje y homeostasis. Aunque mucho se conoce sobre las funciones que ocurren en el citoplasma de las células. Los orígenes y condiciones en las cuales

se origina el primer citoplasma permanecen sin ser explorados teórica y experimentalmente.

El citoplasma provee a los seres vivos con materiales químicos que sostienen la homeostasis celular, la difusión es la principal fuerza entrópica que permite el transporte de nutrientes en la micro escala (Tsien et al 1982, Lucaks et al,2000, Chen et al 2019) y la interacción entre moléculas es facilitada en casi todos los casos por medio de la hidrólisis de ATP.

El citoplasma de las células posee una densidad cerca de 282 mg*mL⁻¹ en células de *Schizosaccharomyces pombe*, variaciones en la densidad del citoplasma inician en los extremos donde la célula crece (Odermatt et al, 2021), y lleva a cabo billones de reacciones químicas por picolitro, por segundo. El citoplasma como un todo es una entidad de materia condensada con actividad química autónoma conocida como materia activa (Needleman et al, 2017).

A pesar de que la composición del citoplasma es compleja, las reacciones químicas y expresión de proteínas que ocurren a su interior son específicas, robustas y siguen patrones cíclicos de reacción (Reinke et al, 2006). El Calcio por ejemplo es un ion citosólico que mantiene la homeostasis celular, es decir la especificidad de las reacciones al interior de los organelos por medio de potenciales eléctricos mediados por el transporte desde el retículo endoplasmático al citoplasma y hasta la mitocondria. (Samanta et al, 2017). Iones como el Potasio, Sodio, y cloro también son reguladores del potencial eléctrico de la célula y contribuyen a su homeostasis regulando el transporte de otros solutos al interior de compartimentos intracelulares membranosos (Saric et al, 2021).

Sin embargo, para comprender los mecanismos moleculares que preceden a la formación del citoplasma, se hay retos teóricos en el campo de la química y la física de sistemas fuera del equilibrio termodinámico. Por ejemplo, en teorizaciones predecibles donde el intercambio de materia y energía no es constante.

En efecto estas limitaciones, se refieren a las reacciones químicas que ocurren en gradientes con flujos variables de insumos químicos, donde se lleva a cabo la síntesis de compuestos orgánicos. Por ejemplo en ambientes al inicio de entidades replicativas que podrían considerarse precursores de protobiontes.

De particular importancia es la síntesis de polímeros en ambientes diluidos y fuera del equilibrio termodinámico. La síntesis de proteinoideas o compuestos poliméricos cobra una relevancia importante al definir las rutas químicas de la abiogénesis. Paradójicamente, aunque ambas condiciones de dilución y desequilibrio térmico limitan la composición molecular y síntesis de los primeros polímeros y eventualmente los primeros replicadores químicos; son a su vez condiciones necesarias para la especificidad y fidelidad de las primeras reacciones al origen de la vida.

En ambientes termodinámicamente fuera del equilibrio, la especificidad y la fidelidad dependen en gran medida de la concentración de sustratos, pero también de la estructura tridimensional del proteinoide. En esencia la combinación entre especificidad y concentración son características esenciales para la dar pie a los fenómenos de autorreplicación. La transición de lo inerte a lo vivo requiere de pasos químicos específicos, que se preservan, son susceptibles de optimización de una serie de reacciones de síntesis y polimerización con características heredables.

Dos aspectos se destacan en el estudio de los orígenes del citoplasma:

- 1) Las propiedades que dominan el origen del citoplasma, son propiedades que caracterizan las reacciones de orden, autoorganización y reproducción. Éstas propiedades tienen un gran valor intrínseco sobre en el diseño de ecosistemas artificiales, materiales regenerativos y biosensores.
- 2) El estudio de las propiedades evolutivas de coacervados, o citoplasmas sintéticos es esencial para

entender los principios de grandes transiciones evolutivas (Smith & Szathmary, 1995)

En esta revisión se presentan las características químicas más importantes que diferencian a las entidades vivas de las entidades inertes. Se profundiza en las reglas termodinámicas que los gobiernan pero también las reglas específicas que los unifican en ambientes prebióticos.

La búsqueda de un primer entorno citoplasmático reta los conceptos fundamentales de la biología en el contexto del origen de la vida, y dibuja nuevas fronteras experimentales para definir los orígenes de reacciones propagativas y auto replicadoras en un contexto evolutivo (Figura 1).

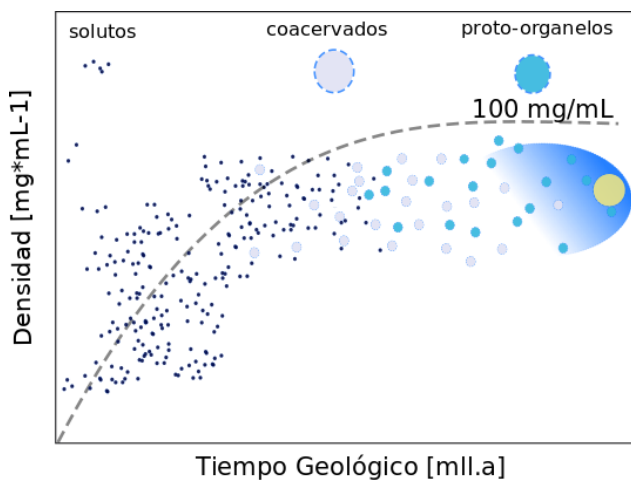


Figura 1. El citoplasma como un evento químico emergente de condensación de solutos que alcanza una densidad de hasta 100 mg/mL en células modernas, compuestas por compartimentos celulares y organelos.

1. Ciclos inertes y Ciclos Vivos

Las transformaciones químicas son esencialmente irreversibles. La energía que se consume para su transformación nunca se recupera. A pesar de que las reacciones se regeneren por el influjo de insumos químicos, como por ejemplo el metabolismo. Esto incluye a las reacciones químicas de la vida que a pesar de que los individuos de una especie, se auto propaguen, desarrollen morfología y regeneren partes de su

fisiología en aparente contrariedad a las leyes termodinámicas, cada individuo perteneciente a una población no escapa al costo termodinámico de formar especies químicas. La aparente reversibilidad química contraria a la segunda ley de la termodinámica se conoce como negentropía.

El concepto popularizado por Erwin Schrodinger en su libro “What is life?” ha cobrado popularidad entre biólogos para sustentar la tesis de que la biología escapa las leyes de la física. Esto por la aparente contrariedad a la tendencia al caos y al desorden que implica una contraria naturaleza termodinámica (Kostic, 2020). Pero a pesar de que el concepto de negentropía o entropía negativa se refiera a la capacidad de crear orden del caos y que describa cómo los seres vivos escapan los efectos de la entropía, es importante aclarar que incluso la más evidente manifestación de orden biológico, consume energía y en su ausencia, este orden se disipa.

Schrodinger en su libro en vez de insinuar con el concepto de negentropía despoja a la vida de las leyes físicas, por el contrario refuerza la idea manifiesta de que las células y otros sistemas vivos termodinámicos coexisten fuera del equilibrio y adquieren atributos complejos derivados de del caos para crear orden.

Algunos sistemas inertes son capaces de recrear ciclos térmicos con características similares a los ciclos vivos. Es decir que de estados disipados de energía se desarrolla forma física. Por ejemplo; las transiciones de fase de en cristales de sal, o de solido - líquido - gas, la acreción de nubes cósmicas en cuerpos planetarios gobernados por la gravedad. Como también reacciones cíclicas a nivel químico donde los materiales se oxidan y reducen en sustratos minerales a alta presión y temperatura con la convección del manto rocoso por medio de la subducción las cuales son necesarias para que los compuestos originales, retornen a sus estados primarios por medio de la actividad volcánica (Zellmer et al, 2014, R. L. Lange et al, 1990).

Las mismas condiciones de temperatura y presión inician la creación y transformación de sustratos de variada composición; por ejemplo la roca comprimida a

altas presiones se mezcla a través de transiciones de fases cristalinas que favorecen la formación de serpentinitas, y depósitos minerales (Deschamps et al 2013).

De manera similar, los ciclos energéticos en sistemas biológicos ocurren porque existe un intercambio de nutrientes por medio de la transformación de minerales por ciclos oxido reductivos. Esta característica en común con los ciclos químicos inertes aparentemente diferencial entre lo vivo y lo no vivo no escapa las leyes de la termodinámica.

¿Que diferencia entonces a un sistema químico inerte de uno no inerte?

Es obvio que los organismos vivos están íntimamente relacionados con las propiedades de la evolución, ligados por el principio Darwiniano de la herencia (Winther et al, 2000).

Obviamente, las rocas no heredan sus ciclos químicos de formación, no se forman porque se codifica en sí mismas su propia formación ni presentan variaciones de origen, ni mutaciones genéticas o mucho menos, las reacciones químicas inertes no dejan descendencia debido a que no poseen las propiedades de herencia Darwiniana.

Sin embargo, a pesar de que las propiedades Darwinianas definan la línea que separa los ciclos termodinámicos inertes y ciclos termodinámicos vivos, es sorprendente que las mismas leyes químicas que actúan en sistemas químicos inertes sean cooptadas por sistemas químicos vivos.

Cristales y núcleos cristalinos se producen a partir de la termodinámica energética entre mezclas líquidas, donde los solutos interactúan hasta llegar a un punto crítico que desencadena el crecimiento de un cristal así precipitándose acorde con las leyes termodinámicas. Por ejemplo, cuando estudiamos la formación de cristales en condiciones de supersaturación, su formación ocurre por la nucleación de más cristales, quienes se replican y propagan de manera análoga a entidades replicativas que podrían equipararse con las entidades vivas (Yang et al, 2006).

La formación de entidades individuales por efectos de super-saturación ocurre cuando se mezclan solutos cuya estructura molecular tiene radios hidrodinámicos transitorios, donde la misma concentración de soluto, puede sobrepasar el volumen molar necesario para solvatar el radio hidrodinámico de un estado estable o meta-estable, por ejemplo polímeros como el ADN por o las proteínas.

La variación de estos radios hidrodinámicos es inherente a polímeros de carácter oligomérico que dependiendo de su secuencia, la variación en el radio hidrodinámico cambia en función de su concentración y de la temperatura. En otras palabras, estos polímeros son capaces de guardar información del ambiente, únicamente si su variación y mutaciones, está ligada directamente con el principio de la herencia como es el caso de cristales de ADN (Schulman et al, 2019).

Ni la reversibilidad ni la ciclicidad de las reacciones químicas garantizan la condición de vida. Pero tampoco solo la capacidad de codificación de información química en polímeros. La característica que podría conferir propiedades vivas a reacciones químicas inertes, se conoce como auto replicabilidad.

La auto replicabilidad puede ser el crecimiento y propagación de cristales a partir de templetes o núcleos cristalinos (Schulman et al, 2012) o reacciones reversibles con estados de transición donde copias de un templete o parte de una reacción de ácidos y bases orgánicas (Hudson & Mankin 1981) se transforma en otra con actividad replicativa. En este caso, no solo la posibilidad de efectuar ciclos es importante, ni tampoco de codificar información química, sino de expresar esa información y manifestarla de manera fidedigna al proceso químico que permite la auto replicación de la reacción.

Los ciclos auto replicativos, necesitan de condiciones específicas de concentración y temperatura para reproducirse. Esto significa que cambios en las condiciones ambientales, somete a selección natural fragmentos no exitosos de la reacción química en cuestión.

El código genético, es considerado el replicador por excelencia. Además representar una unidad de información química heredable, que a su vez guarda una memoria metabólica relativa al mundo replicativo y el ambiente. En conjunto, el código genético es esencial para dar pie a la homeóstasis de proto células.

2. Reversibilidad Química, regulación y la química del ATP

El surgimiento de un metabolismo primitivo, capaz de auto replicación, multiplicación, herencia, mutación y recombinación depende de los mecanismos bioquímicos del citoplasma. Éstos como se ha explicado en el segmento anterior, gozan de reversibilidad química. El ATP y las reacciones que se acoplan las redes químicas donde participa, lo hacen la molécula central del metabolismo y la regulación genética por excelencia. El ATP participa en la señalización química, la catálisis sobre sustratos y precursores que reaccionan por ejemplo para el plegamiento de proteínas, la modificación química de sustratos nutritivos como la glucosa e incluso la regeneración de la misma molécula de ATP. La mayoría de estas reacciones son mediadas por enzimas que utilizan la hidrólisis de ATP como fuente de energía. (Gray et al, 2014, Patel et al, 2017) capaz de propiciar reacciones enzimáticas improbables y transformarlas en reacciones y procesos termodinámicamente más favorables.

La concentración de proteínas y la interacción entre sustratos son capaces de mediar el ensamblaje de organelos al interior del citoplasma (Aran et al, 2011). La fuente de energía de un proceso químico es a menudo distinta al producto del proceso químico como tal, sin embargo el acoplamiento entre el producto y la energía utilizada se conoce como canalización de energía metabólica y en los seres vivos está mediada por la química del ATP (Figura 2).

Ésta propicia no solo la reversibilidad química sino también las reacciones específicas entre enzima y sustratos se conoce como acoplamiento energético, mediado por la actividad mitocondrial (Wikstrom et al 2020) de la célula.

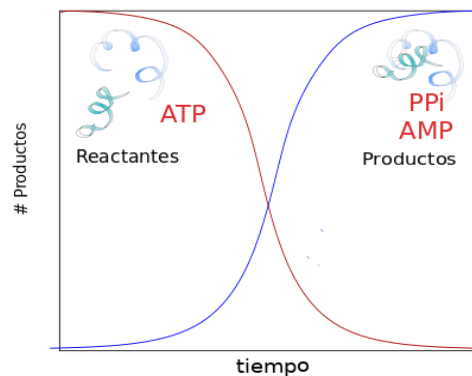
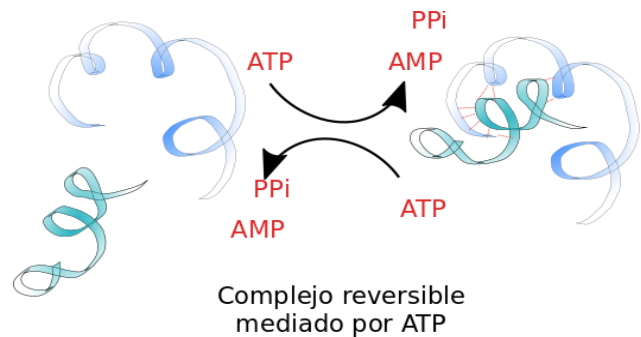


Figura 2. Esquema de anclaje específico entre enzimas con actividad reversible. El ATP media la interacción entre dos péptidos cuya probabilidad de interacción es mínima en ausencia de ATP.

El ATP es una molécula versátil, que activa y reduce umbrales energéticos a niveles fisiológicamente favorables. La abundancia de ATP en la célula, permite la reversibilidad química en enzimas y sustratos a tasas metabólicas invariables y concede a los organismos vivos la regulación metabólica desde moléculas y enzimas simples, hasta tejidos y órganos (Kim et al, 2007) en un proceso fisiológico conocido como homeóstasis.

El acoplamiento energético del ATP en conjunto con la homeostasis celular mantiene la estructura de organelos y otras reacciones y a su vez aprovecha los subproductos de la fosforilación y/o de-fosforilación del mismo ATP, es decir, las reacciones que hidroliza ATP y otros nucleótidos utilizan los productos como el AMP + PPI (fósforo inorgánico) para regular otras proteínas, y favorecer la regeneración de otros sustratos metabólicos como AMP nuevamente hacia ATP (Baev et al 2020). Es la especificidad de anclaje del ATP la que promueve

cascadas energéticas en el citoplasma celular. En este contexto el papel de la química del ATP en ambientes biogénicos permanece sin entenderse.

Aun así, el origen de la química del ATP y su función engloba el contexto del origen de la vida desde tres perspectivas:

- 1) Metabolismo temprano y síntesis de azúcares
- 2) Síntesis de Nucleótidos
- 3) Síntesis de genomas

Sin embargo, la estabilidad química del ATP en condiciones ambientales terrestres es muy limitada. Los nucleótidos y sus cadenas de polifosfatos son susceptibles a hidrólisis, degradándose en presencia de agua y sales cuyo potencial oxidoreductor, es capaz de reducir los grupos fosfatos en la cadena oligomérica de ATP (Gil et, al 2015) debilitando su estructura.

3. Orígenes del código genético en ambientes fuera del equilibrio

Investigaciones sobre la síntesis de nucleótidos, han descrito que su producción en ambientes abióticos es factible en presencia de radiación ultravioleta (Oró et al, 1960, Ferris & Orgel 1966). Estas condiciones, requieren de la presencia de cianuro de hidrógeno que a su vez sirve de sustrato para la producción de azúcares, derivadas de aldehídos y ribosa. Las reacciones producidas bajo las mismas condiciones químicas son posibles en presencia de metalatos de cianuro y luz ultravioleta como fuente de energía (Ritson et al, 2012). Éstos experimentos responden a la pregunta general sobre qué mecanismos químicos específicos conducen a la síntesis de compuestos orgánicos esenciales para la vida.

Más aún, qué condiciones abióticas se enmarcan los primeros sistemas químicos y el ambiente para producir precursores de macromoléculas que puedan estar involucrados en la síntesis de un código genético.

La pregunta aún permanece abierta y muestra directamente sus limitaciones más importantes.

i) ¿Es un sistema químico prebiótico una ruta única para la emergencia de la vida?

ii) ¿Existe una ecología de lo abiótico en el sentido en que sistemas químicos susceptibles de evolución o como yo acuño en ésta revisión Sistemas Evolutivamente Activos, puedan cambiar su entorno químico?

Experimentos puntuales sobre los mecanismos químicos de síntesis de nucleótidos proveen piezas importantes para encontrar los pasos de síntesis química de los mismos. Qué es probable es la pregunta que se resuelve, más sin embargo queda sin claridad, la noción de lo evolutivamente probable.

El primer obstáculo termodinámico para la síntesis y replicación de cualquier código genético es que la concentración de los precursores químicos que componen al código sea suficientemente alta para permitir la síntesis del código mismo. La cantidad de sustrato es limitante para la longitud y la cantidad de información codificable en un proto genoma.

3.1 Gradientes energéticos y ambientes de síntesis de proto genomas

Imagínese por ejemplo un planetóide trabado gravitacionalmente con su sol. La cara frontal del asteroide permanece en la misma posición con respecto al sol que la cara posterior, es decir el planetóide no gira sobre su eje. Esta configuración crea en la superficie del asteroide un gradiente térmico y lumínico; una cara a temperaturas altas y alta iluminación, y otra cara en la sombra a temperaturas por debajo del punto de congelación del agua.

En la frontera entre las dos caras, la formación de agua líquida es posible, dado que la luz calentaría la superficie levemente y el lado frío la mantendría en su estado líquido. El ángulo de incidencia de la luz es bajo en la frontera y la ionización de solutos y la degradación de moléculas es más baja.

Como el planetóide es pequeño, la cantidad de solutos se considera limitada. Por lo tanto su concentración

depende de la dinámica de derretimiento y evaporación del solvente, en la frontera.

Adicionalmente, sales y otros minerales están disueltas en éste planetóide hipotético incluyendo nucleótidos preformados que aquí llamaremos A y B y que serían las subunidades simples de un posible proto genoma. Se asume que la degradación de nucleótidos en la frontera es menor que en la cara caliente y la solubilización de nucleótidos en la fase líquida promovería su concentración en la frontera líquida entre frío y caliente.

Como las moléculas presentes son sujeto de los efectos de la difusión en líquido; los insumos moleculares para la síntesis de un proto genoma estarían en relativo equilibrio contenidos entre el hielo y la fase líquida. Las moléculas se solubilizan y congelan en la fase líquida, y se evaporan y condensan en la fase cálida.

Fenómenos convectivos por ejemplo transportarán a las moléculas más livianas hacia la superficie del océano planetóide, mientras que las más pesadas o de menor solubilidad y mayor tamaño se sedimentarían en las profundidades de este océano.

Dos reacciones pueden ocurrir en este ambiente primitivo:

Reacción 1. En el lado frío, la polimerización de los nucleótidos puede sintetizar grandes longitudes de cadenas de nucleótidos. La baja luminosidad, permite que los proto genomas se mantengan alargados.

Reacción 2. En el lado caliente, las cadenas de nucleótidos son más cortas, degradándose y sintetizándose con mayor rapidez. Las cadenas de mediano tamaño sintetizadas en el lado frío, pueden ser transportadas hacia el lado caliente, añadiendo variación al proceso.

En principio, como los materiales son limitados y las dos fuentes de energía son térmica y lumínica, la producción de proto genomas por mol, es posible de estimar si la tasa de síntesis es superior a la tasa de degradación. Por ende la concentración de especies de proto genoma en función de su composición se puede estimar por la

fracción volumétrica de los solutos que participan en las reacciones de síntesis.

La concentración de A y B son limitadas y mutuamente excluyentes dado que la formación del proto genoma debe incluir una combinación entre A y B y no puede formarse solo por A y solo por B. Esto quiere decir que las concentraciones de proto genomas, están limitadas a que el proto genoma debe contener 1 parte de A o B, pero no solo A o solo B.

$$VT = (n*A + n*B + Vaq) \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde,

$$Vs = n*A + n*B \quad (\text{Volumen soluto})$$

$$Vaq = VT - Vs \quad (\text{Volumen medio acuoso})$$

La ecuación 1, describe la relación entre Vs (la fracción volumétrica de los solutos) y VT (fracción volumétrica del protogenoma). Nótese que Vs representa la suma de todas las fracciones químicas que pueden o no participar en la síntesis de un proto genoma, al cual llamaremos proto genoma AB, porque solo tiene dos componentes, Vaq representa la fracción volumétrica del solvente.

En la Figura 3, se muestra el espacio paramétrico que considera la concentración total de proto genoma representada en el eje vertical, versus la concentración de los precursores químicos A y B que al mezclarse en distintas fracciones de solvente en este planetóide hipotético, podrían formar un sinnúmero de secuencias con proporciones distintas de A y B. En éste esquema no se incluye el efecto de la temperatura por efectos explicativos.

En el eje vertical, la proporción de proto genoma producido bajo escenarios donde la cantidad de solutos va de menor a mayor como se indica en el eje x inferior y x superior. Esto podría considerarse por ejemplo; escenarios donde la fracción de solvente es menor al 50% de la fracción de volumen relativo a la cantidad de los precursores A y B sumados. En práctica, regiones en el planetóide donde ambos solutos A y B estarían cercanos a la super saturación, diciente de regiones

cercanas a temperaturas medias, donde las solubilidades de ambos precursores son máximas.

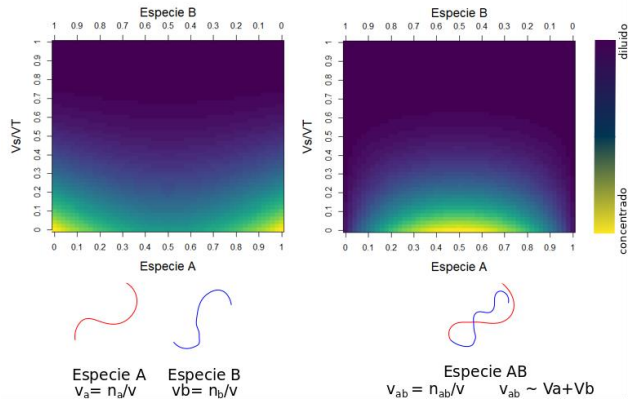


Figura 3. Diagrama de coexistencia de precursores A y B que forman un protogenoma AB en diferentes factores de dilución (V_s/VT). Se muestran las regiones donde la síntesis de un protogenoma es concentración dependiente. A la izquierda, los precursores A y B no forman protogenoma AB debido a que no interactúan entre sí; no hay reacción. A la derecha, los precursores A y B interactúan para formar un genoma AB. La escala de colores de amarillo a azul indica la concentración de precursores y productos donde amarillo es la más concentrada y azul es diluido.

En la Figura 3 se clarifica este fenómeno con dos zonas coloreadas en gradiente de amarillo a azul oscuro. El amarillo es proto genoma concentrado, y el azul es proto genoma diluido. Nótese que si los precursores A y B no reaccionan (Figura 3 panel izquierdo), a pesar de que la concentración de ambos alcance el 50%, la capacidad de síntesis del código genético permanece muy baja.

Mientras que si la interacción entre ambos sustratos es grande, la producción de proto genoma es alta incluso a concentraciones relativamente medianas cercanas a un 25% de la fracción de volumen del solvente (Figura 3 panel derecho).

Por ende cuando A y B alcanzan concentraciones máximas de 50% para A y 50% para B dado que existe una interacción positiva entre ambos precursores (Figura 3 panel derecho), la cantidad de proto genoma AB se condensa hacia el 50% de la concentración total de solvente.

Por otra parte, si los precursores A y B reaccionan ávidamente, las concentraciones del genoma AB incrementan, inclusive cerca del 10% de la fracción de volumen de solvente. Esto significa que en una sopa primitiva, las concentraciones de sustratos no solo son importantes para conllevar la síntesis de un proto genoma, sino que la especificidad entre precursores es esencial para permitir la condensación de la síntesis de proto genomas con especies A y B en AB.

Por otra parte, la capacidad de elongación del proto genoma también es susceptible de las concentraciones de precursores químicos, sin embargo, la tasa de elongación del proto genoma dependerá más específicamente de la síntesis polimérica de (AB) y así proporcionalmente del número de reactantes hasta agotar las concentraciones de precursores y conformar un tamaño de proto genoma en equilibrio químico.

Es obvio que este ejemplo es una idealización del fenómeno, sin embargo nos permite explorar de manera simplificada las relaciones entre sustrato y síntesis de un proto genoma hipotético.

En la Figura 4 se muestra la misma relación de reacción entre solvente A y B pero se considera que a mayor concentración de sustratos, la posibilidad de elongación del proto genoma incrementa.

Nótese que la cantidad final de síntesis está determinada por las fracciones $VT = (n^*A + n^*B + Vaq)$ donde V_s es la fracción volumétrica del solvente. Cuando la fracción de solvente es menor que el 50% de fracción de volumen total, el tamaño resultante del proto genoma es grande. Los proto genomas más grandes se encuentran en regiones de baja concentración de V_s .

En éste sentido, para entender los orígenes de un proto genoma, se puede considerar diversos escenarios donde precursores químicos a distintas concentraciones, interactúan a temperaturas, presiones y volúmenes diferentes, y evaluar cuan fuerte o débilmente los precursores inicializan la síntesis de un proto genoma en ambientes primitivos.

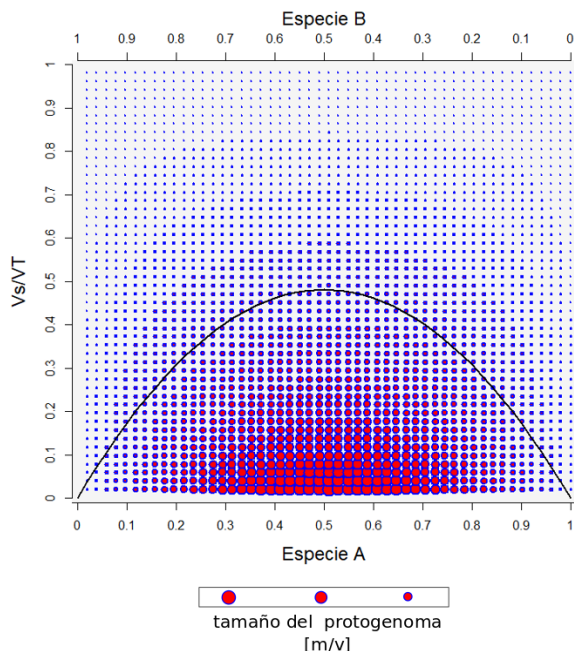


Figura 4. Efecto de la dilución sobre el tamaño del protogenoma. Se muestra la concentración de especies químicas A y B en función del factor de dilución V_s/VT . Los círculos magenta representan el tamaño del protogenoma sintetizado compuesto por monómeros A y B.

3.2 Condensados de ADN y ARN el origen químico del individuo

La termodinámica de estas reacciones de polimerización puede manifestarse macroscópicamente y dar inicio a cristalizaciones o condensaciones físicas. Desde cristales hasta condensados moleculares como los coacervados (Oparin, 1924) la concentración de materia en puntos discretos individuales deja entrever que durante algunas reacciones, el equilibrio termodinámico ocurre en inhomogeneidades espaciales o formaciones físicas.

Esto significa en la práctica, que la reacción es capaz de generar forma por medio de una transición de fases, donde la separación de solventes de electrolitos condensa selectivamente materia condensada. Estos en estados meta estables hacen las veces de

compartimentos químicos que individualizan la síntesis de proto genomas en espacio y tiempo.

Piénsese de éste modo una solución con billones de gotas individuales condensadas, separadas de su fase homogénea, pero en equilibrio termodinámico y equilibrio químico transitorio.

Durante la separación de fases líquido - líquido en gotas condensadas, el proceso se favorece no por condiciones de selección natural, sino por las leyes de la termodinámica de las emulsiones. Éste fenómeno se compone por tres pasos;

- i) la nucleación
- ii) crecimiento
- iii) fusión de los componentes

Este fenómeno es conocido como “Ostwald Ripening”. Aquí la concentración, temperatura, tensión superficial, viscosidad e interacción estereoselectiva promueven la separación de la fase de solvente formando unidades estructurales individuales en equilibrio termodinámico.

La física de la separación de fases en líquido ha sido descrita termodinámicamente por Maurice L Huggins (1941) y Paul Flory (1985) y explica de forma cualitativa, cuánta energía se libera o se absorbe en una mezcla de macromoléculas poliméricas de tamaño variables que se solvata.

Esto significa que cuando un polímero de cadena larga cuyo tamaño es mayor relativo a las moles de solvente; tiende a cambiar su tamaño molar, mientras se mezcla con el solvente y otros compuestos en la mezcla. Ésta interacción con el solvente, cambia la energía de mezcla de la solución. Huggins y Flory pueden predecir con su teoría, qué combinaciones y a qué temperaturas, estos polímeros interactúan más o se enredan más consigo mismas u otras cadenas de polímeros de similar tamaño.

El ADN y el ARN son polímeros de cadena larga con 2 costados cargados negativamente por grupos fosfato y la propiedad de hibridación que caracteriza a los ácidos nucleicos, mediada por anillos heterocíclicos de bases

nitrogenadas o nucleótidos, adicionalmente tanto el ADN de cadena simple como de cadena doble, al igual que su homólogo el ARN, pueden plegarse sobre sí mismos por auto hibridización o por el entorchamiento de la secuencia polimérica.

Esta combinación de propiedades fisicoquímicas le confiere a los ácidos nucleicos la posibilidad de interactuar en varias instancias con el solvente donde se encuentra, incluyendo la separación de fases mediada por las cargas de superficie disponibles de la molécula al solvente; generando focos de condensación de ADN o ARN conocidos como cristales líquidos y coacervados (Fraccia et al, 2020),

La manifestación de propiedades fisicoquímicas de los ácidos nucleicos en condensados discretos, propone en términos evolutivos que los primeros códigos genéticos de longitud favorable, pueden ser foco de selección natural. Esto es porque una gran variedad de condensados moleculares producto de la separación de fases en cristales líquidos pueden estar sometidos a selección natural dado que complejos coacervados sean capaces de multiplicarse, heredar variaciones, sufrir mutaciones y actuar de manera egoísta individuo por individuo en contra de proto genomas individuales distintos.

Es tentativo pensar que las primeras secuencias de ADN o ARN pudieron estar sujetas a transiciones de fase líquido - líquido descritas por la teoría de mezclas poliméricas de Huggins y Flory siendo así la premiere a un fenotipo primitivo. De manera obvia es innegable la naturaleza fenomenológica de estos condensados, dado que son accidentes naturales y no adaptativos. Lo que le da un punto de partida a la evolución, haciendo a un lado el problema de los orígenes y propone que un fenómeno físico con propiedades evolutivamente activas, es cooptado por la evolución y revelando propiedades evolutivas a sistemas primitivos de tipo biológico, como punto de partida.

La formación de genomas individuales sometidos a selección natural formados por un mecanismo termodinámico, es ideal puesto que la teorización sobre

el origen de la vida, la aparición de los genes y la homeostasis pueden unificarse en una sola teoría cuantificable.

Estudios recientes apoyan por ejemplo que la condensación de fases de ARN y ADN en fases individuales se ha observado en dos escenarios:

El primero en gradientes térmicos como antes hemos teorizado en este review, por ejemplo; donde hay un gradiente lineal de temperatura utilizando nucleótidos simples y ARN para polimerizar más moléculas (Morash et al, 2014, Kreysing et al, 2015).

En este escenario, la síntesis de cadenas largas de ARN en un gradiente de temperatura, promueve la condensación de hebras de ARN de diferente composición a lo largo del gradiente térmico. Demostrando así no solo que las secuencias lineales de oligómeros son capaces de codificar información, sino de interactuar directamente con el medio ambiente. La separación de fases provee una plataforma teórica para estudiar la composición y mezcla de unidades individuales con potencial codificante.

El segundo escenario de condensación, se ha observado en mezclas diluidas de ARN y polímeros de arginina o lisina. Ésta combinación indica que dado un ambiente con potencial químico suficiente para sintetizar péptidos y nucleótidos a la vez, la interacción entre ambos polímeros puede dar origen a condensados individuales de composición única, también conocidos como coacervados de ARN y péptidos. Éstos se hipotetiza podrían actuar como plataformas para la síntesis y evolución de proteínas y ARN (Seal et al 2022, Abbas et al 2021)

Hoy en día se conoce que los fenómenos de separación de fases líquido-líquido son posibles en organismos vivos. Éstos han sido descritos en sistemas poliméricos compuestos de ARN/ADN + proteínas importantes en el procesamiento de diferentes sustratos. Conocidos como condensados moleculares; éstos señalan la existencia funcional de compartimentos no membranosos en el citosol que intercambian otras proteínas y solutos de

manera dinámica y continua, con el citoplasma (Hyman et al, 2011, Hyman et al, 2014). Éstos organelos han sido descritos termodinámicamente en el nemátodo *Caenorhabditis elegans* (Diaz-Delgadillo et al, 2016, 2021), *Xenopus laevis* (Brangwyne et al, 2011), *Drosophila melanogaster* (Bose et al, 2022) y se presume es un mecanismo molecular pervasivo no filogenético, de origen termodinámico.

Dada la diversidad de las moléculas que conducen a la separación de fases, múltiples funciones celulares aparentemente cooptan el mecanismo físico para mantener control transcripcional y regulación metabólica en el citoplasma, núcleo, nucleolo e incluso autoensamblaje de partículas virales en células eucariotas (Geiger et al, 2021)

La versatilidad de estos condensados *in vivo* reminisce los orígenes de la compartimentalización molecular por separación de fases líquido-líquido, con propiedades evolutivas específicas, además indica un comportamiento molecular de autoensamblaje controlado por la entropía del citoplasma. Esto significa que la condensación en sí misma no es una característica heredable, más bien es un fenómeno natural, pero una vez las moléculas de ADN y ARN llegan a un punto óptimo de concentración, carga, temperatura y osmolaridad, transicionan a compartimentos con propiedades emergentes que sí podrían ser heredables dado que codifiquen información sobre las condiciones en las que el fenómeno ocurre.

Brangwyne et al 2009 ha mostrado el carácter físico y la versatilidad de éste fenómeno físico-químico de los condensados moleculares, en la línea germinal de *C. elegans*; la relación que existe entre la naturaleza termodinámica de los condensados y la evolución de su co-opción física, es decir de los mecanismo bioquímicos que permiten que se manifieste, aún permanece inexplorada.

Basado en la aproximación de Flory - Huggins, experimentos preliminares en 2016 demuestran que éstos condensados utilizan la energía térmica del ambiente para formarse y disolverse. Esto de manera

que a bajas temperaturas se facilita la condensación de proteínas relevantes para la infertilidad del nemátodo *C. elegans*.

PGL-1 y PGL-3 son proteínas específicas de la línea germinal del nemátodo y componentes mayoritarios en la constitución de los gránulos P, relevantes para la dependencia de la temperatura de la fertilidad del gusano (Diaz-Delgadillo, 2016).

La composición de los gránulos P les confieren a éstos condensados moleculares el atributo térmico de la reversibilidad. Oscilaciones térmicas demuestran que los gránulos P pueden condensarse y disolverse a escalas temporales cortas, demostrando así que el mecanismo de formación responde temporalidades con gradientes de concentración altos (Diaz-Delgadillo et al, 2021). Este control termodinámico es dependiente de la concentración y la temperatura, propiedades esenciales para su formación.

Hoy día se conoce que existen varias proteínas capaces de llevar a cabo condensación molecular en el citosol. Muchas de ellas forman condensados moleculares por mecanismos mediados por apiñamiento molecular (Walter et al, 1995, Chandrashekar et al, 2019). La electrostática de las cadenas laterales y la interacción con el solvente de manera no específica, independiente de la secuencia promueven la interacción inespecífica entre los polímeros presentes en la mezcla.

La mayoría de interacciones enzimáticas del citoplasma pueden ocluir interacciones específicas en ruido molecular, éstas hayan evolucionado estereoespecíficamente para incrementar la probabilidad de reacción específica entre sustratos. Lo sorprendente es que la separación de fases no necesariamente ocurre por medio de interacciones estereoespecíficas, en cambio ocurre favoreciendo la interacción molécula - molécula mediada por la interacción entre componentes, la difusión y la concentración de solutos como el ADN/ARN y proteínas.

Esto indica que la separación de fases en líquidos pudo haber sido un mecanismo de compartimentalización pre-

biótico favorecido por la co-opción de un mecanismo físico que forma individuos de una mezcla de ácidos nucleicos disueltos en una mezcla primitiva.

Es tentativo especular que los fenómenos de condensación de moléculas por medio de la separación de fases líquidas, pueda ser un relicto fisiológico pero no evolutivo, de protobiontes fisiológicamente activos. Más aun considerando que algunas condiciones químicas pueden favorecer la síntesis de polímeros, y éstos a su vez pudieron haber servido de plataforma para la creación de entidades auto-replicativas.

La favorabilidad termodinámica de los condensados y su respuesta a condiciones ambientales de transición permite hacer predicciones sobre compartimentos moleculares primitivos cuya composición es desconocida, estas estimaciones permiten dibujar escenarios basados en simulaciones, y estimar la probabilidad de que ciertas condiciones químicas sean favorables para la síntesis de un proto genoma. Por ejemplo, gradientes químicos de pH en la microescala como ha sido estudiado por Keil et al (2016, 2017) han permitido entender que secuencias de ARN y ADN pueden sintetizarse en poros con gradientes electroquímicos.

Scharf & Cronin (2016) han tomado una aproximación distinta de Keil et al (2016, 2017) y en vez, han modelado heurísticamente o por estimaciones basadas en datos empíricos, qué probabilidades existen para que un grupo de moléculas o una población de proto genomas individuales coexistan en una unidad de área y tiempo. Esto con el fin de estimar el potencial productor de moléculas orgánicas auto replicativas de un planeta.

En este sentido, un ambiente primitivo, podría entrar en una fase donde las moléculas presentes no representan entidades vivas, pero su coalescencia refleja características evolutivas de materia condensada activa. En este caso si hay formación de condensados moleculares o coacervados, la compartimentalización de moléculas genera inhomogeneidades en las tasas de reacción e interconversión de sustratos, sesga las tasas de equilibrio de reacciones químicas y genera un

desplazamiento del equilibrio termodinámico hacia compartimentos con mejor capacidad de replicación.

Escenarios reconstituidos químicamente muestran experimentos realizados en gradientes de pH y temperatura (Mariani, 2018, Ianeselli et al, 2019), donde la disponibilidad de potencial electroquímico permite rutas químicas que de otro modo fuesen improbables.

Tomado en conjunto éstas ideas sugieren que la posibilidad de que el origen de un código genético esté ligado a un mecanismo físico que conecta las interacciones fisicoquímicas de macromoléculas se manifiesta en compartimentos macromoleculares de manera individual dando origen a los primeros proto individuos con naturaleza catalítica.

4. **Hiperciclos inorgánicos ATP y la síntesis de un código genético auto replicativo**

La célula es la unidad de replicación por excelencia y la entidad viva que transmite la herencia. Una de las características más importantes de los procesos bioquímicos de la célula es la ciclicidad de las reacciones se llevan a cabo al interior de las células. Típicamente la ciclicidad de las reacciones bioquímicas, se basan en la reversibilidad de los flujos metabólicos que producen sustratos, energía y desechos bioquímicos. Estos procesos químicos a menudo transforman compuestos orgánicos de alta energía en subproductos del metabolismo de menor energía, o en su defecto, construyen moléculas que de otro modo serían imposible sintetizar por el costo energético que representan.

Los ciclos químicos además se acoplan a otros ciclos que permiten la replicación del código genético y a su vez la duplicación de los individuos durante la reproducción.

- 1) Con consumo de ATP (proceso activo)
- 2) Por proceso térmico (proceso espontáneo)

Esencialmente ambas formas de reacción siguen una cinética característica y dependiente de las concentraciones de reactantes, otros sustratos y la

La característica principal de un hiperciclo es su cercanía fenomenológica a los primeros procesos metabólicos que podrían haber propiciado la formación de un código genético primitivo. Hoy en día la discusión sobre los hiperciclos se basa en la reconstitución de posibles rutas químicas que expliquen como hiperciclos inorgánicos produzcan metabolismo y la replicación química, especialmente la replicación del código genético.

Uno de los modelos hiper-cíclicos más conocidos es el caso de las reacciones de Zhabotinsky – Belusov (ZB) que involucran un sinnúmero de reacciones cromogénicas mediadas por la oxidación de Bromo, Ácido Malónico y metales como el Hierro y el Rutenio (Fe^{2+} , Ru^{2+}) (Sirimungkala et al, 1999).

La reversibilidad de la reacción ZB depende de las concentraciones del malonato el cual oxida reversiblemente a los metales como el Fe^{2+} o el Ru^{2+} mediados por el Bromo. La tasa de reversibilidad depende de las concentraciones de compuestos intermedios de malonato. Éstos conocidos como reguladores maestros del oscilador químico, cambian el balance estequiométrico de los productos intermedios. Dibujando un paralelo con el metabolismo de los seres vivos.

Cabe anotar que aunque las reacciones de ZB pueden oscilar por varios minutos; pero eventualmente se estabilizan logrando el equilibrio termodinámico.

Es conducente pensar que el metabolismo ancestral pudo haberse originado por hiperciclos. Lo que no es obvio, es como los hiperciclos llegan evolucionan para guardar y codificar información en un código químico que conlleva a su propia replicación.

Investigaciones relacionadas con el origen del código genético ha involucrado la síntesis de nuevas moléculas de ARN catalizadas por la replicasa Qbeta (Eigen & Schuster, 1984, Eigen, 1988). Experimentos *in vitro* demuestran que luego de varios ciclos de replicación por la replicasa Qbeta, cadenas de ARN pueden ser sintetizadas *in vitro* y su secuencia tiene una

probabilidad de mutación que incrementa hasta limitar la información que ésta codifica ó extiende la longitud excediendo el tamaño promedio. En ambos extremos, la tasa de replicación se reduce sea por pérdida de la información contenida en el ARN o porque los insumos para sintetizar otras hebras de longitudes más cortas, son consumidos por cadenas con altos niveles de replicación. En ambos casos, la optimización de la replicación de la secuencia depende de la cantidad de nucleótidos presentes y de la actividad de la enzima.

Schuster descubrió que las secuencias de ARN de hecho, podrían evolucionar *in vitro*, y que el proceso se llevaba a cabo por efectos de selección adaptativa. De este modo favoreciendo moléculas capaces de ser replicadas por la enzima Qbeta. La replicasa incrementa la población de moléculas de ARN a expensas de la cantidad de nucleótidos, esta cinética genera una distribución de secuencias que son ligeramente distintas entre sí, caracterizadas por mutaciones. Ésta población de moléculas con mutaciones próximas en similitud pero lejanas quizás en sus tasas de replicación, siguen una distribución estadística donde la media normal o la secuencia de mayor abundancia se conoce como la secuencia maestra. La variación total se conoce como secuencias cuasiespecies de ARN.

El experimento de Schuster 1984 demuestra que un replicador es susceptible de selección natural *in vitro*. Las reglas que definen las tasas de error y mutación en las secuencias de ARN viral son de origen cinético donde la especificidad y afinidad de las enzimas son susceptibles de la tasa de error de replicación lo que a su vez incrementa la diversidad de moléculas replicadas. El mecanismo general de ésta dinámica de optimización se conoce como hiperciclos.

Los hiperciclos son interacciones auto o heterocatalíticas entre sustratos donde algunos replicadores cooperan para replicarse a sí mismos (Szathmary, 2013). Éste constructo teórico, permite analizar distintas topologías de reacciones químicas, por ejemplo para evaluar posibles estados cinéticos entre reactantes dentro de la serie de pasos que varios sustratos conllevan a la replicación de un hiperciclo.

En la actualidad algunos hiperciclos inducidos en gradientes térmicos permiten observar la síntesis de ARN catalítico. Los hiperciclos son potenciados por gradientes térmicos y flujos convectivos conocidos como termoforesis que es el transporte de moléculas cargadas a lo largo de un gradiente térmico (Mast et al, 2013). Éstos efectos promueven la polimerización de ARN a longitudes mucho mayores que 20 nucleótidos y han mostrado que las longitudes mayores son más propensas a coexistir en gradientes térmicos más fríos y las cadenas cortas en gradientes térmicos más cálidos.

La dependencia en longitud y fidelidad de la secuencia replicada, ha sido modelada por Szathmary (2013), Eigen & Schuster (1984) utilizando la ecuación del error de replicación. Las ribozimas por ejemplo han sido utilizadas para estudiar los efectos de error de replicación *in vitro*. Conocidas por su capacidad autorreplicativa, su fundamento se basa en el plegamiento de la estructura tridimensional del ARN, el cual adquiere topologías con función de clivaje enzimático; es decir ARN de una sola cadena plegado sobre sí mismo cuyos bucles estructurales interactúan y participan en la catálisis de otras secuencias de ARN.

Las ribozimas funcionan porque un fragmento del ARN sirve de template que hibridiza a otra secuencia, que propicia un apareamiento de ARN de doble cadena, expandiendo la secuencia sea por un tipo de hibridación palindrómica o por simple recombinación. Luego el ARN es clivado por la misma ribozima y su estructura tridimensional, liberando así dos copias de ARN, una sirviendo así de sustrato para la multiplicación de la misma ribozima con otra secuencia adquirida.

La existencia de las ribozimas expone indicios del origen de un código genético en ausencia de citoplasma. Sin embargo, teniendo en cuenta los resultados experimentales de Mast (2013), sabemos que al menos la presencia de energía térmica en espacios confinados, es necesaria para la continuidad de la replicación molecular. Por ende, la habilidad de una secuencia para usar bloques químicos de construcción y sintetizar más copias de sí misma es un fenómeno crucial conducente al

origen del metabolismo primitivo de un código genético (Arsene et al, 2012).

Las implicaciones de la auto-catálisis por moléculas de ARN implica que la asimilación de energía, y materia en la condensación de un código genético es esencial no solo para construir el código *per se* y exponerlo a los efectos de la selección natural, sino para expandir el repertorio de codificación genética.

Aunque algunos avances experimentales han fundamentado evidencia empírica sobre los orígenes de la vida, más específicamente sobre la síntesis abiogénica del código genético y el metabolismo; el origen de los genomas y la evolución del citoplasma, aún permanecen como fenómenos químicos desligados de las condiciones químicas que propiciarían la aparición de los primeros hiperciclos. De hecho se asume que la síntesis de materiales crudos como suministro metabólico para la síntesis de genomas, coexisten y se forman de manera abundante, pero la capacidad de auto emergencia aún permanece sin escrutinio experimental.

Ésta brecha teórica entre la evolución del citoplasma y el código genético se cimenta sobre los mecanismos que surgen para promover la síntesis de insumos para la construcción del código genético. Esto repercute directamente en la concepción de cómo un hiperciclo emerge y en qué condiciones se transforma en una unidad replicativa y/o en una unidad de herencia. La discusión sobre metabolismo, y orígenes del genoma se sitúa en extremos opuestos donde la herencia o la replicación parecen no reconciliarse con las doctrinas experimentales. Sin embargo, la polémica declara que la síntesis del código genético es en sí misma, metabolismo y código a la vez, mientras que la hipótesis del metabolismo, considera que la síntesis de precursores que pueden dar origen al genoma, podría no ser específica ya que hiperciclos que no incluyan ciclos heredables, no pueden considerarse unidades evolutivamente activas.

Buena parte de este antagonismo, radica en que el ARN presenta actividad metabólica *per se*, el ARN es metabolito, catalizador y replicador al mismo tiempo,

dándole la ventaja a las teorías que apoyan la replicación por vía de la emergencia del código genético.

Aunque evidencia reciente induce a pensar que el ADN y el ARN podrían sintetizarse y polimerizarse de manera espontánea en ambientes abióticos, no se considera a menudo el proceso y las condiciones por las cuales el ADN/ARN evoluciona como un código interpretable por entidades que se diferencian entre sí. Teniendo esto en cuenta, el origen del ADN/ARN se basa en reacciones químicas que puedan replicarse. Incluso antes de que el código genético sea interpretable. Una buena asunción es que la cinética de estas reacciones deba comportarse como un hiperciclo. Sin embargo ésta área permanece inexplorada.

5. Desarrollos Tecnológicos derivados del estudio del origen de la vida

Ya conocemos los conceptos fundamentales de las propiedades evolutivas, sabemos que éstos emergen cuando unidades químicas complejas se acoplan en una serie de reacciones prebióticas. La evolución química inicia, cuando unidades individuales por medio de evolución química prebiótica están sometidas a selección natural. En este segmento de esta revisión se quiere hacer énfasis en la importancia de estudiar mecanismos químicos emergentes a partir de reacciones químicas prebióticas. En particular, reacciones que puedan utilizar materiales crudos, y producir propiedades fisicoquímicas especiales.

Dos grupos de tecnologías han sido desarrolladas a partir de la investigación relacionada con el origen de la vida. En algunos casos las líneas de investigación se han desarrollado desde la fisicoquímica de moléculas orgánicas, por otro lado su desarrollo ha tenido relevancia directamente desde la biología.

- 1) Micro-encapsulación
- 2) Síntesis Química de polímeros

En ambas ramas del árbol tecnológico, el transporte y separación de moléculas es un problema a solucionar para la industria. Por un lado la microencapsulación de nutrientes, permite el desarrollo de emulsiones líquidas

de solutos inmiscibles para la producción de emulsiones con mezclas complejas (Perazzo et al, 2015).

La microencapsulación también se especializa en empaquetar combinaciones precisas de medicamentos para su absorción por la piel, por ejemplo en heridas, en mucosas y otras superficies biológicas (Ma et al, 2014). Algunas por separación de fases líquido – líquido comúnmente usadas en la preparación de surfactantes, alimentos y la industria química.

Las micelas o proto células son la unidad de microencapsulación usadas en biotecnología para uso terapéutico o “drug delivery” por ejemplo modulando la dosis de un medicamento que encapsulado se libera por un tiempo determinado por las propiedades de la membrana de la protocélula. A si mismo su uso en la aplicación de vacunas ha cobrado gran fuerza, como por ejemplo la entrega específica de fragmentos de ADN (Uchida et al, 2019, Rai et al 2019) en células cancerígenas y la producción de liposomas en la producción de vacunas (Pardi et al 2018, Duan et al, 2019).

Fundamentalmente las propiedades de auto organización de materiales industriales han encontrado un nicho en la segunda rama tecnológica de la que hablábamos anteriormente, ésta es la síntesis de polímeros para la producción de pegamentos y matrices iónicas como los geles.

La síntesis de polímeros es útil para inmovilizar solutos de tamaños diversos (Wang et al, 2019), es decir que de manera pasiva, o sin gasto energético químico se pueden separar distintos solutos. Este logro químico se debe a que las matrices poliméricas pueden tener cargas electrostáticas y tamaños distintos en efecto muy similar al papel que juega la matriz extracelular bacteriana.

Estas matrices conocidas como arreglos supramoleculares, no solo permiten anclar sustratos a la matrix de gel sino filtrar, liberar, retener y promover el crecimiento de tejidos y células. Sus propiedades autosellantes le permiten recuperar la estructura tridimensional que sus componentes proveen cuando

una fuerza de compresión o vibración es aplicada sobre ellas (Zhang et al, 2005).

6. Conclusiones

Metabolismo, replicación, variación, adaptación, recombinación y mutación son características de entidades evolutivamente activas. Sin embargo, aunque pueden existir entidades químicas con propiedades evolutivas, no es sino hasta el origen de proto células sobre el cual la selección natural actuar en múltiples niveles. Así entonces, grupos de cooperadores moleculares hasta poblaciones de individuos o grupos multicelulares y ecosistemas pueden dar cabida a mecanismos de variación adaptación y la modificación de su propio entorno.

Es intuitivo considerar que el citoplasma emerge a partir de una condición química derivada de la interacción cooperativa de produce propiedades emergentes como la síntesis de un código genético. Esta revisión se apoya en la idea de que la química primordial del citoplasma precede al origen de las células individuales, y desliga la idea de que el metabolismo primario es independiente de la síntesis de ARN o ADN. El origen del código genético ocurre en paralelo con metabolismos primitivos acoplados energéticamente.

Además, esta revisión pone en consideración que la síntesis del código genético y un mundo de ARN o ADN cuenta una misma historia metabólica considerando el origen de un código genético per se. Se resalta la necesidad de nuevas teorías en el área de la química prebiótica que requiere más experimentación con respecto al origen de la herencia y transmisibilidad de información al origen de los individuos, y la manifestación química de un metabolismo primitivo.

REFERENCIAS

Aran, M., Ferrer-Sueta, G., & Radi, R. (2011). ATP and Mg²⁺ promote the reversible oligomerization and aggregation of chloroplast 2-Cys periredoxin. *The Journal of Biological Chemistry*, 286(26), 23441-23451. doi: 10.1074/jbc.M111.224964

Abbas, M., & Kakkar, V. (2021). Peptide-based coacervates as biomimetic protocells. *Chemical Society Reviews*, 50(7), 3690-3705. doi: 10.1039/d0cs00307g

Arsene, S., Delcea, M., & Kelemen, L. (2018). Coupled catabolism and anabolism in autocatalytic RNA sets. *Nucleic Acids Research*, 46(18), 9384-9393. <https://doi.org/10.1093/nar/gky699>

Arai, Y., Nomura, T., Sakuma, S., Nagai, T., & Urano, Y. (2018). RGB-color intensimetric indicators visualize spatiotemporal dynamics of ATP in single cells. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 57(34), 10873-10878. <https://doi.org/10.1002/anie.201804304>

Baev, A. Y., Cheryasov, G. V., & Skulachev, V. P. (2020). Inorganic polyphosphate is produced and hydrolyzed in F0F1-ATP synthase of mammalian mitochondria. *Biochemical Journal*, 477(8), 1515-1524. doi: 10.1042/BCJ20200141

Brangwynne, C. P., Eckmann, C. R., Courson, D. S., Rybarska, A., Hoege, C., Gharakhani, J., ... Hyman, A. A. (2011). Active liquid-like behavior of nucleoli determines their size and shape in *Xenopus laevis* oocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(11), 4334-4339. <https://doi.org/10.1073/pnas.1017150108>

Bose, T., Lee, K. H., Lu, S., Xu, J., & Zhang, Y. (2022). Liquid-to-solid phase transition of oskar ribonucleoprotein granules is essential for their function in *Drosophila* embryonic development. *Cell*, 185(8), 1308-1324. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.02.022>

Chandrasekhar, R., Melin, J., & Lindgren, A. (2019). A molecular sensor reveals differences in macromolecular crowding between the cytoplasm and nucleoplasm. *ACS Sensors*, 4(8), 1835-1843. <https://doi.org/10.1021/acssensors.9b00569>

Chen, H., Zheng, X., Zheng, Y., & Anderson, D. H. (2019). Nucleoplasmin is a Limiting Component in the Scaling of Nuclear Size with Cytoplasmic Volume. *Journal of Cell Biology*, 218(12), 4063-4078. <https://doi.org/10.1083/jcb.201908059>

Diaz-Delgado, A. F. (2016). Temperature drives P granule formation in *C. elegans*. Editorial: Sächsisches Library TUDresden.

Diaz-Delgado, A. F. (2021). Local thermodynamics govern formation and dissolution of *Caenorhabditis elegans* P granule condensates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(37), e2102772118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2102772118>

- Duan, X., Li, Y., & Pang, X. (2019). Protocell: A new strategy for drug delivery. *Current Pharmaceutical Design*, 25(29), 3099–3106.
- Eigen, M., McCaskill, J., & Schuster, P. (1988). Molecular quasi-species. *The Journal of Physical Chemistry*, 92(24), 6881-6891. <https://doi.org/10.1021/j100335a010>
- Flory, P. J. (1985). Thermodynamics of high polymer solutions. *The Journal of Chemical Physics*, 83(3), 1564-1570. doi: 10.1063/1.449343
- Fraccia, T. P., Iacovella, C. R., & Abbott, N. L. (2020). Liquid crystal coacervates composed of short double-stranded DNA and cationic peptides. *ACS Nano*, 14(11), 15071-15082. doi: 10.1021/acsnano.0c06746
- Ferris, J. P., Hill, A. R., Jr., & Liu, R. (1996). Synthesis of long prebiotic oligomers on mineral surfaces. *Nature*, 381(6577), 59-61. doi: 10.1038/381059a0
- Fu, K., Wu, H., & Su, Z. (2021). Self-assembling peptide-based hydrogels: Fabrication, properties, and applications. *Biotechnology Advances*, 49, 107752. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2021.107752>
- Gaspers, L. D., Bakowski, D., & Nadolski, M. J. (2017). Spatial Ca²⁺ Profiling: Decrypting the Universal Cytosolic Ca²⁺ Oscillation. *Journal of Physiology*, 595(10), 3053-3062. <https://doi.org/10.1113/jp273212>
- Gray, M. J., Wholey, W. Y., & Jakob, U. (2014). Polyphosphate is a primordial chaperone. *Molecular Cell*, 53(5), 689-699. doi: 10.1016/j.molcel.2014.01.025
- Gil, R. R., & Bruchez, M. P. (2015). Stability of energy metabolites - An often overlooked issue in metabolomics studies: A review. *Electrophoresis*, 36(17), 2156-2169. doi: 10.1002/elps.201400585
- Geiger, F. C., Kjær, J., & Andersen, K. R. (2021). Liquid-liquid phase separation underpins the formation of replication factories in rotaviruses. *The EMBO Journal*, 40(18), e107711. <https://doi.org/10.15252/embj.2020107711>
- Green, N. J., & Maréchal, A. (2021). Illuminating life's origins: UV photochemistry in abiotic synthesis of biomolecules. *Journal of the American Chemical Society*, 143(18), 7219-7236. doi: 10.1021/jacs.0c13200
- Hudson, J. L., Field, R. J., & Noyes, R. M. (1981). Chaos in Belousov-Zhabotinsky reaction. *The Journal of Chemical Physics*, 74, 6171. doi: 10.1063/1.441007
- Hyman, A. A., Weber, C. A., & Jülicher, F. (2011). Beyond stereospecificity: Liquids and mesoscale organization of cytoplasm. *Developmental Cell*, 21(1), 14-16. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.06.013>
- Hyman, A. A., Weber, C. A., & Jülicher, F. (2014). Liquid-liquid phase separation in biology. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 30, 39-58. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100913-013325>
- Ianeselli, L., Dose, B., & Maurel, M. C. (2019). Periodic melting of oligonucleotides by oscillating salt concentrations triggered by microscale water cycles inside heated rock pores. *Angewandte Chemie International Edition*, 58(38), 13289-13294. <https://doi.org/10.1002/anie.201905005>
- Kostic, D. A., Lynch, K. M., & Schubert, C. J. (2020). The second law and entropy misconceptions demystified. *Entropy*, 22, 648. doi: 10.3390/e22060648
- Kim, J. T., & Terman, G. (2006). Multi-scale computational model of fuel homeostasis during exercise: Effect of hormonal control. *Annals of Biomedical Engineering*, 35(1), 1-11. doi: 10.1007/s10439-006-9219-1
- Keil, P., Spasic, I., Utz, M., & Winterhalter, M. (2017). Proton gradients and pH oscillations emerge from heat flow at the microscale. *Nature Communications*, 8, 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02065-3>
- Keil, P., Spasic, I., Utz, M., & Winterhalter, M. (2016). Probing of molecular replication and accumulation in shallow heat gradients through numerical simulations. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 18(30), 20153-20166. <https://doi.org/10.1039/c6cp00577b>
- Lukacs, G. L., Haggie, P., Seksek, O., Lechardeur, D., Freedman, N., & Verkman, A. S. (2000). Size-dependent DNA Mobility in Cytoplasm and Nucleus. *Journal of Biological Chemistry*, 275(3), 1625-1629. <https://doi.org/10.1074/jbc.275.3.1625>
- Martin, W. F., Garg, S., & Zimorski, V. (2010). Evolutionary Origins of Metabolic Compartmentalization in Eukaryotes. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 365(1541), 847-855. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0252>

- Mariani, A., Munn, A. S., & Swain, P. M. (2018). pH-driven RNA strand separation under prebiotically plausible conditions. *ACS Biochemistry*, 57(43), 1308-1315. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.8b01080>
- Martynov, V. G., & Vorob'eva, O. V. (2014). Dry polymerization of 3',5'-cyclic GMP to long strands of RNA. *ChemBioChem*, 15(6), 879-889. doi: 10.1002/cbic.201300773
- Mansy, S. S., Schrum, J. P., & Krishnamurthy, M. (2015). Heat flux across an open pore enables the continuous replication and selection of oligonucleotides towards increasing length. *Nature Chemistry*, 7(4), 315-321. doi: 10.1038/nchem.2202
- Ma, G. (2014). Microencapsulation of protein drugs for drug delivery: Strategy, preparation, and applications. *Journal of Controlled Release*, 193, 324-340. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.09.003>
- Needleman, D., Dogic, Z., & Fraden, S. (2017). Active Matter at the Interface Between Materials Science and Cell Biology. *Advanced Materials Interfaces*, 4(17), 170048. <https://doi.org/10.1002/admi.201700048>
- Odermatt, P. D., Shrestha, R. L., & Rüdiger, M. (2021). Variations of Intracellular Density During the Cell Cycle Arise from Tip-growth Regulation in Fission Yeast. *eLife*, 10, e64901. <https://doi.org/10.7554/eLife.6490>
- Oró, J. (1960). Synthesis of adenine from ammonium cyanide. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2(6), 407-412. doi: 10.1016/0006-291X(60)90270-4
- Oparin, A. I. (1924). The origin of life. In E. D. Fröhlich (Ed.), *The origin of life on earth* (pp. 71-88). New York: Macmillan.
- Patel, A. J., Varner, J. D., & Flagel, L. E. (2017). ATP as a biological hydrotrope. *Science*, 356(6334), 753-756. doi: 10.1126/science.aaf6846
- Perazzo, A., Preziosi, V., & Guido, S. (2015). Phase inversion emulsification: Current understanding and applications. *Advances in Colloid and Interface Science*, 222, 581-599. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2015.01.001>
- Pardi, N., Hogan, M. J., Porter, F. W., & Weissman, D. (2018). mRNA vaccines — a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 17(4), 261-279. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>
- Reinke, A., Chen, J. C., Aronova, S., Powers, T., & Cui, Y. (2006). Genomewide Oscillation of Transcription in Yeast. *Trends in Biochemical Sciences*, 31(4), 166-173. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2006.01.006>
- Rasmus, F. W. (2000). Darwin on variation and heredity. *Journal of the History of Biology*, 33(3), 425-455. doi: 10.1023/A:1004760716015
- Ritson, D. J., Sutherland, J. D., & Sutherland, J. D. (2013). Prebiotic synthesis of simple sugars by photoredox systems chemistry. *Nature Chemistry*, 4(11), 895-899. doi: 10.1038/nchem.1476
- Rai, R., Alwani, S., & Badea, I. (2019). Polymeric nanoparticles in gene therapy: New avenues of design and optimization for delivery applications. *Polymers*, 11(4), 745. <https://doi.org/10.3390/polym11040745>
- Saric, A., Sitte, E., & Krause, E. (2021). Solutes as controllers of endomembrane dynamics. *Nature Reviews*, 22, April 2021. doi: 10.1038/s41579-020-00519-3
- Scharf, C., Virgo, N., Cleaves II, H. J., Aono, M., Aubert-Kato, N., Aydinoglu, A., ... Yarus, M. (2016). Quantifying the origins of life on a planetary scale. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(29), 8127-8132. <https://doi.org/10.1073/pnas.1523233113>
- Schulman, R., Winfree, E., & Seeman, N. C. (2012). Robust self-replication of combinatorial information via crystal growth and scission. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(17), 6405-6410. doi: 10.1073/pnas.1119770109
- Seal, M., Weil-Ktorza, O., Despotović, D., Tawfik, D. S., Levy, Y., Metanis, N., Longo, L. M., & Goldfarb, D. (2022). Peptide-RNA coacervates as a cradle for the evolution of folded domains. *Journal of the American Chemical Society*, 144(31), 14150-14160. doi: 10.1021/jacs.2c03819
- Srimungkala, S., Noguchi, K., & Yoshida, Z. (1999). Bromination reactions important in the mechanism of the Belousov-Zhabotinsky system. *The Journal of Physical Chemistry A*, 103(7), 1038-1043. <https://doi.org/10.1021/jp984201o>
- Schuster, P. (1984). Polynucleotide evolution, hypercycles, and the origin of the genetic code. *Advances in Space Research*, 4(12), 143-151.
- Szathmáry, E. (2013). On the propagation of a conceptual error concerning hypercycles and cooperation. *Journal of Systems Chemistry*, 4(1), 1-6. <https://doi.org/10.1186/1759-2208-4-1>

Tsien, R. Y., Pozzan, T., & Rink, T. J. (1982). Calcium Homeostasis in Intact Lymphocytes: Cytoplasmic Free Calcium Monitored With a New, Intracellularly Trapped Fluorescent Indicator. *The Journal of Cell Biology*, 94(2), 325-334.

Uchida, S., & Kataoka, K. (2019). Design concepts of polyplex micelles for in vivo therapeutic delivery of plasmid DNA and messenger RNA. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 107(5), 978-990. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.36614>

Wikstrom, M., Hummer, G., & Kaila, V. R. I. (2020). Thermodynamic efficiency, reversibility, and degree of coupling in energy conservation by the mitochondrial respiratory chain. *Communications Biology*, 3(1), 1-12. doi: 10.1038/s42003-020-01260-7

Walter, H., Brooks III, D. E., & Fisher, E. F. (1995). Phase separation in cytoplasm due to macromolecular crowding, is the basis for microcompartmentalization. *FEBS Letters*, 361(2-3), 135-139. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)00173-3](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)00173-3)

Wang, X., Yang, L., Chen, Z., & Wang, Z. (2019). Sol-gel immobilized biomolecules: advantages, recent developments, applications and future perspectives. *Journal of Materials Chemistry B*, 7(45), 7021-7031. doi: 10.1039/C9TB01772B

Yang, L., Wang, X., & Li, Y. (2006). Crystal shape control manipulating supersaturation cooling crystallization. *Crystal Growth & Design*, 6(12), 2907-2915. doi: 10.1021/cg060363c

Zhang, S., Holmes, T., Lockshin, C., & Rich, A. (2005). Supramolecular assembly of extracellular matrix glycoproteins for synthetic biomaterials. *Biomaterials*, 26(30), 7586-7594. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.05.049.

Zellmer, G. F., Schmidt, M. W., & Arculus, R. J. (2015). Volatiles in subduction zone magmatism. *Evolution and Eruption of Arc Magmas*. Geological Society of London. Special Publications, 410, 1-17. doi: 10.1144/SP410.7