

# EL MUNDO DEL ARN

## RECONSTRUYENDO EL DESARROLLO HISTÓRICO DE UNA HIPÓTESIS

ANTONIO LAZCANO

El concepto de un mundo del ARN es una hipótesis con gran arraigo en los datos empíricos y parte de una perspectiva científica larga y compleja de más de cincuenta años, desde que se descubrió el papel central del ARN y los ribonucleótidos en la síntesis de proteínas y las reacciones bioquímicas. Conforme fuimos conociendo más acerca de la biología del ARN, se sugirieron varias propuestas independientes de vida primordial sin proteínas. Aunque esta posibilidad se vio reforzada con el descubrimiento de las ribozimas, existen muchas definiciones del mundo del ARN, algunas de ellas contradictorias entre sí. Se podría decir que es una etapa temprana, quizás primordial, durante la cual las moléculas de ARN tuvieron un papel mucho más evidente en la herencia, el metabolismo y, particularmente, el origen y los primeros pasos en la evolución de la biosíntesis proteínica. La abrumadora evidencia de las propiedades estructurales, reguladoras y catalíticas de las moléculas de ARN, junto con su ubicuidad en los procesos celulares, solo se puede explicar reconociendo que representaron un papel clave en la evolución temprana de la vida, tal vez incluso en su origen.

Palabras clave: origen de la vida, mundo del ARN, coenzimas ribonucleótidas, ARN catalítico.

Aunque no es posible asignar una cronología precisa a la aparición de la vida, se acepta generalmente que emergió en la Tierra poco después de la formación de nuestro planeta. La correcta comprensión de los procesos que llevaron a la aparición de las primeras formas de vida se ha visto obstaculizada no solo por las limitaciones del registro sedimentario, sino también por la ausencia de fósiles de los sistemas prebiológicos que podrían haber precedido a los primeros seres vivos y por la falta de una definición generalmente aceptada que comprenda todas las formas de vida.

A pesar de los obstáculos aparentemente insuperables relacionados con la comprensión del origen de la vida, o tal vez a causa de ellos, no ha faltado debate acerca de la forma en que ocurrió. En gran medida, nuestras ideas actuales sobre el origen de la vida se basan en el trabajo pionero de Aleksandr I. Oparin, quien publicó un pequeño libro en 1923 que trataba de explicar la aparición de los primeros seres vivos mediante un enfoque darwiniano. Sugirió que la vida

había sido precedida por un extenso período de síntesis abiótica y acumulación de compuestos orgánicos que había llevado al compuesto de lo que hoy conocemos como sopa primordial. Oparin conocía muy bien las ideas de Ernst Haeckel y otros científicos del siglo XIX que pensaban que las primeras formas de vida habían sido microbios autótrofos. Sin embargo, le resultaba imposible aceptar que la vida hubiera surgido ya dotada de un metabolismo autotrófico basado en enzimas, pigmentos como la clorofila y la capacidad de sintetizar compuestos orgánicos a partir de CO<sub>2</sub> y agua.

Cuando era un joven estudiante de la Universidad de Moscú, Oparin se había unido al laboratorio de Alexei N. Bakh, un distinguido científico con responsabilidades políticas en el Karpov Physicochemical Institute, donde adquirió una experiencia sólida en bioquímica y pronto adoptó la idea de que el metabolismo era el resultado de la oxidación y las reacciones de reducción que ocurrían dentro de las células. Oparin también era un convencido evolucionista.

**«A PESAR DE LOS  
OBSTÁCULOS  
APARENTEMENTE  
INSUPERABLES  
RELACIONADOS CON LA  
COMPREENSIÓN DEL ORIGEN  
DE LA VIDA NO HA FALTADO  
DEBATE ACERCA DE LA  
FORMA EN QUE OCURRIÓ»**

Antes de graduarse, asistió a las conferencias que impartía regularmente Kliment A. Timiriázev, un reconocido fisiólogo vegetal, agrónomo y el principal defensor del darwinismo en Rusia. Timiriázev había abandonado la universidad en la protesta de 1911 contra el gobierno zarista, pero siguió discutiendo cuestiones científicas con estudiantes y colegas en su piso de Moscú. Para cuando Oparin se graduó, su formación académica combinaba la historia natural, la bioquímica y la fisiología vegetal, un conocimiento adquirido conforme a una tradición de investigación muy comprometida con los enfoques integrales para el análisis de fenómenos naturales. No solo estaba familiarizado con casi toda la bibliografía relacionada con la evolución a la que se podía acceder en Rusia. También, y esto era tal vez más importante, con el método darwiniano de análisis comparativo e interpretación histórica de características vitales (Lazcano, 2012).

Dado que un anaerobio heterotrófico es metabólicamente más simple que uno autotrófico, Oparin defendía que el primero, necesariamente, habría evolucionado anteriormente. Por lo tanto, basado en la sencillez y ubicuidad de las reacciones fermentativas, propuso que los primeros organismos tenían que haber sido bacterias heterotróficas que no podían fabricar su propio alimento pero obtenían el material orgánico presente en el cultivo primitivo. Al igual que Oparin, el geoquímico Charles Lipman, el microbiólogo Roger B. Harvey y el genetista y erudito John B. S. Haldane también abogaban por un inicio heterotrófico de la vida (Bada y Lazcano, 2003). El descubrimiento de los fagos condujo a Haldane a sugerir que los virus podrían representar un paso intermedio en la transición entre el caldo prebiótico y las primeras células heterotróficas. La vida, escribió Haldane, podría haber permanecido «en la etapa vírica millones de años hasta que se diera una concurrencia apropiada de unidades elementales y se creara la primera célula».

Oparin rechazó esta posibilidad al considerarla reduccionista y, como se ha analizado en trabajos anteriores (Lazcano, 2012), publicó en 1936 una versión revisada de su propuesta original, titulada también *El origen de la vida*, que se tradujo a lengua inglesa un par de años más tarde, bajo el título de *The Origin of Life* (Oparin, 1938). El libro es una obra maestra del análisis evolutivo, y en él Oparin hace una revisión crítica de su propuesta original. Basándose en datos astronómicos, en un extenso repaso de la química orgánica y en los datos disponibles sobre biología celular y metabolismo microbiano, en este

nuevo libro sugirió que la Tierra temprana estaba dotada de un cultivo primitivo muy reducido en el que los carburos de hierro de origen geológico habrían reaccionado con vapor para crear hidrocarburos. La oxidación produciría alcoholes, cetonas, aldehídos y otros compuestos reactivos que, a su vez, reaccionarían con amoníaco para formar aminas, amidas y sales de amonio. Los compuestos resultantes, similares a proteínas, formarían entonces una solución diluida con otras moléculas, en la que se agregarían para formar sistemas coloidales, a partir de los cuales evolucionaron los primeros microbios heterotróficos. Siguiendo la propuesta de H. G. Bungenberg de Jong de que las propiedades coloidales de las gotas, que él llamó coacervados, formadas por la agregación espontánea de macromoléculas biológicas, podrían explicar las propiedades del protoplasma, Oparin los propuso como precursores de las primeras células. Como la de muchos

de sus contemporáneos, la genética original de Oparin era premendeliana y daba por sentado que la herencia biológica era el resultado del crecimiento y la división de los coacervados. Para él, la asimilación, crecimiento y reproducción basada en enzimas representaba los rasgos básicos de la vida, pero la lista no incluía los ácidos nucleicos, cuyo rol como material básico de la herencia ni siquiera se sospechaba cuando publicó su segundo libro.

Hoy en día la situación ha cambiado. El descubrimiento de las ribozimas ha prestado un apoyo considerable a la hipótesis del llamado mundo del ARN, a partir del cual se cree que el sistema genético de la vida existente, basado en los ácidos nucleicos, podría haber evolucionado. Por supuesto, es imposible demostrar que este sea el camino evolutivo que condujo al origen y la evolución temprana de la vida. Sin embargo, las pruebas disponibles desde campos científicos muy diferentes son consistentes con la posibilidad de que ocurriera de esta manera.

El propósito de este breve ensayo es comentar los descubrimientos y la historia de las ideas que llevaron a la hipótesis del mundo del ARN. Como se resume aquí, gracias al avance en la comprensión de las propiedades de las partículas de ARN, la interpretación evolutiva de su amplia distribución en entornos intracelulares, así como las propiedades catalíticas de coenzimas nucleótidas y la participación de los monómeros de ARN en rutas metabólicas, condujo a varias propuestas independientes de formas de vida primordiales no proteínicas. Como aquí definiendo, las ideas y discusiones actuales sobre el mundo

**«DADO QUE UN ANAEROBIO  
HETEROTRÓFICO ES  
METABÓLICAMENTE  
MÁS SIMPLE QUE UNO  
AUTOTRÓFICO, OPARIN  
DEFENDÍA QUE EL PRIMERO,  
NECESARIAMENTE,  
HABRÍA EVOLUCIONADO  
ANTERIORMENTE»**



Extraída del libro Oparin. Dedicated to the 120th anniversary of the birth (2014). Moscú, Geos

Andrei N. Belozerskii presentó, en el ahora famoso encuentro sobre el origen de la vida celebrado en 1957 en Moscú, un análisis profundo y vanguardista del papel de los nucleótidos y el ARN durante las primeras etapas de la evolución biológica. En la imagen, Aleksandr I. Oparin (1894–1980), a la izquierda, acompañado de Belozerskii (1905–1972) en el departamento de Bioquímica Vegetal de la Universidad Estatal de Moscú en 1964.

del ARN son parte de una perspectiva científica larga y compleja cuyo análisis histórico todavía nos puede enseñar muchas cosas.

#### ■ RAÍCES BIOQUÍMICAS DEL CONCEPTO DEL MUNDO DEL ARN

A la demostración de que el virus del mosaico del tabaco (TMV) tenía ARN le siguió la confirmación a finales de los años cincuenta del siglo XX de que la infectividad del TMV reside en su ARN, lo que llevó a muchos a reconocer que la información genética se podía almacenar en ARN. Aunque muchos rechazaron la posibilidad de que los virus representaran un eslabón perdido entre los mundos con y sin vida, para cuando tuvo lugar el ahora famoso encuentro sobre el origen de la vida de Moscú en 1957, John Burdon Sanderson Haldane, Oparin, John Desmond Bernal y muchos otros estaban convencidos de que el ARN había precedido al ADN como material genético durante la evolución celular primigenia. En efecto, una lectura minuciosa de las actas del encuentro de Moscú (Oparin, Pasyanski, Braunshetin y Pavloskaya, 1959) muestra la influencia de la bioquímica evolutiva y de la biología molecular

#### «LAS IDEAS Y DISCUSIONES ACTUALES SOBRE EL MUNDO DEL ARN SON PARTE DE UNA PERSPECTIVA CIENTÍFICA LARGA Y COMPLEJA CUYO ANÁLISIS HISTÓRICO TODAVÍA NOS PUEDE ENSEÑAR MUCHAS COSAS»

en el cambio desde una visión de la vida molecular basada en las proteínas a una mayor conciencia del papel del ARN y los ribonucleótidos durante las primeras etapas de la evolución biológica.

Esto es particularmente cierto en cuanto a las contribuciones de dos expertos a la comprensión de la biología del ARN, el embriólogo belga Jean A. Brachet y el microbiólogo soviético Andrei Nikolaevich Belozerskii. Sus análisis independientes de los rasgos principales del metabolismo les permitieron desarrollar ideas novedosas sobre el papel de los ribonucleótidos en la evolución celular. Brachet aventuró que el ARN, cuya estructura se suponía mucho más simple que la de las proteínas, se podría haber formado por procesos de polimerización no enzimática. «Pero todos estos datos son ciertamente débiles y no responden completamente a la pregunta “¿Qué fue antes, el ARN o las proteínas?”», argumentó Brachet, y concluyó que «la colaboración de químicos, físicos y teóricos podría demostrar si la síntesis mediante la polimerización espontánea de un ácido nucleico es más probable que la de una proteína» (Brachet, 1959).

Belozerskii fue incluso más lejos. Junto con sus equipos, había demostrado la presencia tanto de ADN como de ARN en plantas y bacterias, había analizado el contenido de ácido nucleico de una amplia gama de grupos taxonómicos bacterianos y había medido los niveles de ARN y ADN en procariotas en diferentes etapas de actividad y proliferación. Como he examinado anteriormente (Lazcano, 2012), Belozerskii presentó en el encuentro de Moscú un análisis profundo y vanguardista del papel de los nucleótidos y el ARN durante las primeras etapas de la evolución biológica. Como él escribió:

No existe la menor sombra de duda sobre el hecho de que los ácidos nucleicos tuvieron un papel significativo en la evolución del mundo orgánico. Sin embargo, es dudoso que el ARN y el ADN aparecieran simultáneamente en los primeros momentos del desarrollo de la vida. El autor del presente documento se inclina a pensar que la aparición de los ribonucleótidos, seguidos por el ARN, llegó antes. El ADN apareció mucho después, de forma paralela a muchas otras funciones complejas y una diferenciación incesantemente creciente del protoplasma.

(Belozerskii, 1959)

Después de discutir el papel genético del ARN, su implicación directa en la síntesis de proteínas, su am-

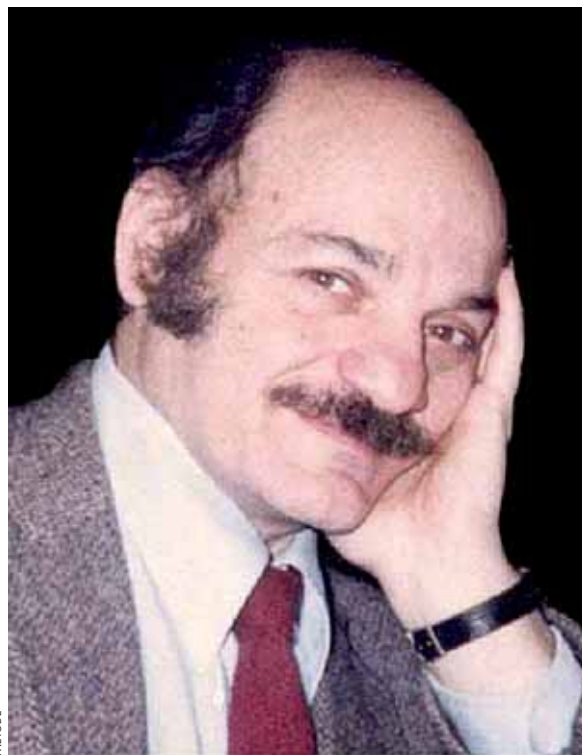
plia distribución en células y la participación de los ribonucleótidos en las rutas metabólicas, Belozerskii añadió que «el mero hecho de que exista una mayor especialización y diferenciación parece apoyar la creencia de que el ADN se originó más tarde que el ARN», y concluyó «parece que el ARN, asociado con los procesos más generales de la vida, se formó en una etapa anterior de la evolución, mientras que el origen del ADN está asociado con el desarrollo de rasgos más especializados y posteriores filogenéticamente» (Lazcano, 2012).

Era el momento adecuado para una nueva interpretación de los datos bioquímicos para entender la evolución temprana de la vida. Como ya habían hecho Belozerskii y Brachet anteriormente, en los EE UU, Philip Handler (1963) y Robert E. Eakin (1963) lograron recoger datos bioquímicos y metabólicos e interpretar independientemente la significación evolutiva de los informes sobre la distribución y las capacidades catalíticas de las coenzimas para concluir que eran posibles vestigios de una etapa anterior de la evolución celular. Tanto Handler como Eakin propusieron que los catalizadores más antiguos eran los cofactores ribonucleótidos. Una docena de años después, Harold B. White III (1976) defendió que la presencia de una parte ribonucleotídica en muchos cofactores sugería que eran remanentes evolutivos de épocas anteriores al desarrollo de la síntesis de proteínas. Aunque abandonó antes de llegar a la idea del mundo del ARN, White defendía que la distribución amplia de coenzimas ribonucleotídicas reflejaba procesos primitivos de provisión que habían diversificado las capacidades catalíticas de los ARN. También propuso que las peculiaridades de la biosíntesis de la histidina, que es el único aminoácido cuya biosíntesis comienza con ATP, junto con las coenzimas nucleótidas, se podría considerar el fósil bioquímico de un aparato metabólico primitivo basado en el ARN.

#### ■ EL NACIMIENTO DEL CONCEPTO DE «MUNDO DEL ARN»

No fue hasta la década de 1960, sin embargo, cuando Alexander Rich (1962), Carl R. Woese (1967), Francis H. C. Crick (1968) y Leslie Orgel (1968) sugirieron explícitamente que los primeros seres vivos estaban desprovistos tanto de ADN como de proteínas y se basaban en el ARN como material hereditario y como catalizador. Como muchos de sus contemporáneos, los cuatro die-

**«BRACHET AVENTURÓ QUE EL ARN, CUYA ESTRUCTURA SE SUPONÍA MUCHO MÁS SIMPLE QUE LA DE LAS PROTEÍNAS, SE PODRÍA HABER FORMADO POR PROCESOS DE POLIMERIZACIÓN NO ENZIMÁTICA»**



Alexander Rich (1924–2015) fue el primero en proponer que la vida empezó con moléculas similares al ARN.

ron por sentada la existencia de una sopa primordial prebiótica rica en aminoácidos, azúcares, nucleótidos y diferentes polímeros, pero sus ideas reflejan la hegemonía de los estudios sobre ácidos nucleicos por encima de los enfoques bioquímicos que desde entonces ha dado forma a la investigación convencional sobre el origen de la vida.

A mi entender, Rich (1962) fue el primero en proponer que la vida empezó con moléculas similares al ARN. Basándose en las escasas pruebas disponibles en aquel momento, escribió: «hay un número significativo de razones estereoquímicas por las que los polinucleótidos pueden actuar como sus propios catalizadores para replicarse. Sin embargo, no hay razones análogas para creer que los poliaminoácidos tienen la misma capacidad de reproducirse», y añadió que:

Las cadenas primitivas de polinucleótidos pueden actuar como plantilla o como un catalizador, algo ineficiente para ayudar a la polimerización de los residuos nucleótidos complementarios para construir una molécula inicial de dos cadenas... Sería razonable su-



Cortesía de Alice Orgel

Los trabajos de Francis H. C. Crick (1916–2004), a la derecha de la imagen, y Leslie E. Orgel (1927–2007), a la izquierda, deberían leerse como base para lo que resultó ser una gran revolución conceptual que ha sustituido a las proteínas y el ADN como los agentes principales en los procesos que llevaron al origen de la vida.

poner que la hipotética molécula polinucleótida raíz o antecesora fue inicialmente un polímero de tipo ARN.

(Rich, 1962)

Woese propuso ideas en parte similares en su libro de 1967, en el que afirmó que ni las exquisitas estructuras de ribosomas ni las aminoacil-ARNt sintetasas podrían haber existido en tiempos primigenios (Woese, 1967). Daba por supuesto que la estructura primitiva de moléculas de tipo ARNt les permitía reunir aminoácidos activados, que después reaccionarían y crearían pequeños péptidos. El único ARN cuya estructura se había determinado por aquel entonces era el ARNt, y su complejidad había llevado a varios investigadores a especular sobre el potencial catalítico del ARN. Esto se muestra, por ejemplo, en el comentario de Crick en 1968 sobre la carga de ARNt:

Una idea atractiva (que nos sugirió el doctor Oliver Smithies) es que el ARNt primitivo era su propia enzima activadora. Es decir, que su estructura tenía una cavidad en la que contenía específicamente la cadena lateral del aminoácido adecuado en una posición en la que el grupo carboxilo se pudiera unir fácilmente en la ribosa terminal del ARNt.

(Crick, 1968)

Aunque Crick no abordó la cuestión del origen de las coenzimas ribonucleótidas, Rich (1962), Woese (1967) y Orgel (1968) también se fijaron en que un número notable de las coenzimas más importantes, como la NAD, implican un catalizador orgánico enlazado

mediante pirofosfato a un nucleótido, lo cual creaba, una vez más, la posibilidad de que sean fósiles de una época en la que el metabolismo dependía del ARN. El análisis de Orgel (1968) de la presencia generalizada de coenzimas nucleótidas en las rutas metabólicas (Orgel, 1968; Orgel y Sulston, 1971) reconoce que la replicación genética y el metabolismo no eran propiedades diferentes que había que unir, pero presupone el entrelazado de material genético y catálisis bioquímica. Como escribió Orgel (1968), «¿Pueden las cadenas polinucleótidas con estructuras secundarias bien definidas actuar como enzimas primitivas? Dudo que por sí solas puedan exhibir una actividad catalítica extensa, aunque uno no puede estar muy seguro», y añadió:

Parece posible que las cadenas polinucleótidas realizaran una selección primitiva entre las moléculas orgánicas como los aminoácidos, al formar compuestos estereoespecíficos estabilizados por interacciones con enlaces de

hidrógeno e interacciones hidrofóbicas. Esto será importante en cualquier discusión acerca de la evolución del código genético. Se pueden plantear incluso más cuestiones especulativas. ¿Podría un polinucleótido unido por un par de bases a un nucleótido de difosfopiridina actuar como un catalizador primitivo para la deshidrogenación?

(Orgel, 1968)

Las ideas principales tras las hipótesis desarrolladas independientemente por Woese (1967), Crick (1968) y Orgel (1968) eran (a) que los ribosomas originales podrían haber estado compuestos exclusivamente de ARN y no haber tenido proteínas, y (b) que el ARN, aparte de servir como plantilla, también podría comportarse como una enzima, por lo que podría catalizar su propia replicación. Como ya se ha discutido anteriormente (Lazcano, 2012), los esquemas más refinados son los de Crick y Orgel, que deberían leerse como base para lo que resultó ser una gran revolución conceptual que ha sustituido a las proteínas y el ADN como los agentes principales en los procesos que llevaron al origen de la vida. A pesar de sus diferentes enfoques, ambos ensayos son publicaciones complementarias, aunque Crick (1968) trató de comprender el origen de las tareas codificadoras de los aminoácidos, y asumió explícitamente que tanto el ARN ribosómico como los ARN de transferencia eran los componentes más antiguos de la maquinaria de traducción que, como él escribió, «no tenía ninguna proteína y consistía enteramente de ARN», y «la primera enzima fue una molécula de ARN con propiedades de replicasa».



Fotografía de Fernando Rincón

Rebeca Plana. *Ya pasa*, 2014. Técnica mixta sobre lino, 150x190 cm.

## ■ ARN CATALÍTICO Y EL ORIGEN DE LA VIDA: CUESTIONES PENDIENTES

Durante los veinte años que siguieron a las primeras preguntas acerca del mundo del ARN, (a) muchos aceptaron la idea de que los genomas de ARN celular eran más antiguos que los genomas de ADN; (b) se admitió la posibilidad de que las coenzimas fueran vestigios de una etapa de mundo del ARN, aunque pocos se ocuparon del asunto; (c) algunos aceptaron la sugerencia de White de que la histidina era un vestigio molecular de una etapa de mundo del ARN. Sin embargo, con la excepción de Marie-Christine Maurel y Jacques Ninio (1987), no se exploró experimentalmente; y (d) nadie estaba buscando realmente moléculas catalíticas de ARN.

De hecho, el descubrimiento del ARN catalítico tomó a todos por sorpresa. El término «mundo del ARN», acuñado por Gilbert (1986), impregnó rápidamente la bibliografía científica y se convirtió en un término unificador. No obstante, hay muchas definiciones de mundo del ARN, algunas de ellas contradictorias entre sí. Se podría decir que es una etapa temprana, quizás primordial, durante la cual las moléculas de ARN tuvieron un papel mucho más evidente en la herencia, el metabolismo y, particularmente, el origen y los primeros pasos en la evolución de la biosíntesis proteínica. De hecho, las ribozimas naturales existentes están implicadas principalmente en el procesamiento de ARN y en la biosíntesis de proteínas. Como muchos han subrayado, el ribosoma es una ribozima. Tanto las propiedades catalíticas como las estructurales del ribosoma sugieren firmemente que la síntesis proteínica evolucionó primero en un mundo del ARN, lo que implica que el origen del código genético y el origen de la vida no son necesariamente sinónimos.

Como hemos explicado aquí, la hipótesis de un mundo del ARN tiene unas sólidas raíces basadas en datos empíricos y es parte de una perspectiva científica larga y compleja de más de cincuenta años, desde que se descubrió el papel central del ARN y los ribonucleótidos en la síntesis de proteínas y las reacciones bioquímicas. Como se ha descrito aquí, esta propuesta no fue consecuencia de una tradición científica continua. Esta fue intermitente debido a la desaparición de ciertos campos de investigación como la química de las coenzimas y a la falta de un marco evolutivo que explique los descubrimientos en biología molecular. La abrumadora evidencia de las propiedades estructurales, reguladoras y catalíticas de las

moléculas de ARN, junto con su ubicuidad en los procesos celulares, solo se puede explicar con la propuesta de que representaron un papel clave en la evolución temprana de la vida, tal vez incluso en su origen. ☺

### AGRADECIMIENTOS

Agradezco la ayuda del personal de la Biblioteca de Colecciones Especiales Mandeville, de la Universidad de California en San Diego, que me facilitó la consulta de los archivos de Stanley Miller, Leslie Orgel y Francis Crick. Este artículo se basa en un trabajo publicado previamente (Lazcano, 2012). Agradezco, asimismo, la colaboración de Sara Islas y Ricardo Hernández Morales para preparar el manuscrito.

### REFERENCIAS

- Bada, J. L., & Lazcano, A. (2003). Prebiotic soup: Revisiting the Miller experiment. *Science*, 300, 745–746. doi: 10.1126/science.1085145
- Belozerskii A. N. (1959). On species specificity of nucleic acids in bacteria. En A. I. Oparin, A. G. Pasynskii, A. E. Braunschtein, & T. E. Pavloskaya T. E. (Eds.), *The Origin of Life on Earth* (pp. 322–331). Nueva York: Pergamon Press/MacMillan Company.
- Brachet J. (1959). Les acides nucléiques et l'origine des protéines. En A. I. Oparin, A. G. Pasynskii, A. E. Braunschtein, & T. E. Pavloskaya T. E. (Eds.), *The Origin of Life on Earth* (pp. 361–367). Nueva York: Pergamon Press/MacMillan Company.
- Crick F. H. C. (1968). The origin of the genetic code. *Journal of Molecular Biology*, 39, 367–379.
- Eakin, R. E. (1963). An approach to the evolution of metabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 49, 360–366.
- Gilbert, W. (1986). The RNA World. *Nature*, 319, 618. doi: 10.1038/319618a0
- Handler, P. (1963). Evolution of the coenzymes. En A. I. Oparin (Ed.), *Proceedings of the Fifth International Congress of Biochemistry, Vol. III. Biochemistry* (pp. 149–157). Nueva York: Pergamon Press/Macmillan Company.
- Lazcano, A. (2012). The biochemical roots of the RNA world: from zymonucleic acid to ribozymes. *History and Philosophy of the Life Sciences*, 34, 407–424.
- Maurel, M. C., & Ninio, J. (1987). Catalysis by a prebiotic nucleotide analog of histidine. *Biochimie*, 69, 551–553.
- Oparin A. I. (1938). *The Origin of Life*. Nueva York: MacMillan.
- Oparin A. I., Pasynskii A. G., Braunschtein A. E., & Pavloskaya T. E. (Eds.). *The Origin of Life on Earth*, Nueva York: Pergamon Press/MacMillan Company.
- Orgel L. E. (1968). Evolution of the genetic apparatus. *Journal of Molecular Biology*, 38, 381–393.
- Orgel L. E., & Sulston J.E. (1971). Polynucleotide replication and the origin of life. En A. P. Kimball, & J. Oró (Eds.), *Prebiotic and biochemical evolution* (pp. 89–94). Amsterdam: North-Holland.
- Rich, A. (1962). On the problems of evolution and biochemical information transfer. En M. Kasha, & B. Pullman (Eds.), *Horizons in Biochemistry* (pp. 103–126). Nueva York: Academic Press.
- White III, H. B. (1976). Coenzymes as fossils of an earlier metabolic state. *Journal of Molecular Evolution*, 7, 101–104.
- Woese, C. R. (1967). *The Genetic Code: the molecular basis for gene expression*. Nueva York: Harper and Row.

**Antonio Lazcano.** Catedrático de origen de la vida en la Universidad Nacional Autónoma de México. Es autor de artículos científicos y libros sobre las etapas más tempranas de la evolución de la vida y cuenta con una larga trayectoria de divulgación de la ciencia en medios escritos, radio y televisión. Es director del Centro Lynn Margulis de las islas Galápagos. Ha sido presidente de la ISSOL dos veces y es doctor *honoris causa* por las universidades de Milán, Valencia y Michoacán. Desde 2014 es miembro de El Colegio Nacional, la mayor distinción cultural y científica de México. Su investigación actual se interesa por la química del origen de la vida y por el uso de bases de datos filogenómicas para reconstruir las primeras etapas de la evolución celular.