



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: BIOLOGIA CELULAR E MOLECULAR

UM MULTIVERSO DE ORIGENS DA VIDA:
AS RAÍZES DA ÁRVORE DA VIDA

Maringá
2021

AILSON FRANCISCO DOS SANTOS LIMA

UM MULTIVERSO DE ORIGENS DA VIDA:
AS RAÍZES DA ÁRVORE DA VIDA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas (Área de Concentração - Biologia Celular e Molecular) da Universidade Estadual de Maringá, para obtenção do grau de Mestre em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Wanderley Dantas dos Santos

Maringá

2021

Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)
(Biblioteca Central - UEM, Maringá - PR, Brasil)

L732m Lima, Ailson Francisco dos Santos
Um multiverso de origens da vida : as raízes da árvore da vida / Ailson Francisco dos Santos Lima. -- Maringá, PR, 2022.
31 f.: il. color., figs., tabs.

Orientador: Prof. Dr. Wanderley Dantas dos Santos.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Maringá, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Bioquímica, Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Biologia Celular), 2022.

1. Origem da vida. 2. Organocatálise. 3. Sistemas dissipativos. 4. Teoria da Semiopoiese. 5. Autopoiese. I. Santos, Wanderley Dantas dos, orient. II. Universidade Estadual de Maringá. Centro de Ciências Biológicas. Departamento de Bioquímica. Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Biologia Celular). III. Título.

CDD 23.ed. 576.83

AILSON FRANCISCO DOS SANTOS LIMA

Um multiverso de origens da vida:
As raízes da árvore da vida

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Estadual de Maringá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas, sob apreciação da seguinte banca examinadora:

Aprovado em: 20 / 12 / 2021

Prof. Dr. Wanderley Dantas dos Santos
Bioplan/Universidade Estadual de Maringá (Presidente)

Prof. Dra. Vanessa Guimarães Alves Olher
Instituto Federal do Paraná (IFPR)

Prof. Dr. Quirino Alves de Lima Neto
Universidade Estadual de Maringá (UEM)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais que sempre acreditaram nos meus sonhos e no meu potencial.

Aos meus professores, pelos quais serei eternamente grato, que me apresentaram a diversos universos de conhecimento.

Aos meus amigos e ao meu namorado que sempre me ajudaram em momentos cruciais durante o curso.

“Grau, teurer Freund, ist alle Theorie und
grün des Lebens goldener Baum.”

Johann Wolfgang Von Goethe

APRESENTAÇÃO

Esta dissertação é composta de um artigo de revisão bibliográfica que descreve estudos acerca da química prebiótica e teorias sobre as origens da vida na Terra, organizando os trabalhos em um modelo integrativo baseado no aumento de complexidade em mundos metabólicos putativos. Em consonância com as regras do Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas, esta dissertação foi redigida como um artigo de revisão que será enviado para análise quanto à publicação para a revista *Origins of Life and Evolution of Biospheres*.

Lima A.F.S., Dos Santos W.D. A multiverse of origins of life: the roots of the tree of life. *Origins of Life and Evolution of Biospheres*, 2021, a ser submetido.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE FIGURAS	10
RESUMO	11
ABSTRACT	11
INTRODUÇÃO	12
MÉTODOS	14
UM MULTIVERSO DE ORIGENS DA VIDA	15
Possíveis origens de biomoléculas centrais do metabolismo em condições prébióticas	15
Carboidratos	15
Aminoácidos	16
Lipídeos	16
Bases nitrogenadas e nucleotídeos	16
AS RAÍZES DA ÁRVORE DA VIDA	18
Mundo dos radicais	18
Mundo dos organocatalizadores	20
Mundo dos RNAs	22
Mundo das proteínas	23
CONCLUSÃO	25
PERSPETIVAS FUTURAS	26
REFERÊNCIAS	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Tipos de reações catalisadas por organocatalisadores segundo a literatura (JARVO & MILLER, 2002) 19

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Relação entre biomoléculas e catalisadores	13
Figura 2: Ciclo de Breslow (1959) da síntese de carboidratos pela reação de formose. Formaldeído (1), glicolaldeído (2), gliceraldeído (3), diidroxiacetona (4), eritrose (5), aldotetrose (6).	16
Figura 3: Mecanismo de síntese de adenina proposto por Oró e Kimball (1962).	17
Figura 4: Mecanismo de síntese de pirimidinas. Cianoacetileno (1), cianoacetaldeído (2), cianeto (3), uréia (4), citosina (5) e timina (6) (LUISI, 2006).	18
Figura 5: Exemplos de PS (Adaptado de ABRAHAMSE, 2016)	19
Figura 6: Reação aldólica entre ciclohexanona e p-nitrobenzaldeído em solventes orgânicos e em solução aquosa.....	21
Figura 7: Micelas autocatalíticas putativas sofrendo diferenciações devido a constituição de seus lipídeos de membrana e organocatalisadores acoplados.	22
Figura 8: As raízes da árvore da vida. Integração das principais teorias de síntese de biomoléculas em mundos metabólicos, organizados em função do aumento de complexidade (navalha de Occam), sendo separados em quatro mundos metabólicos putativos, formando os caminhos possíveis evolução.	25

As raízes da árvore da vida

Autores

Ailson Francisco dos Santos Lima (ORCID - 0000-0002-0008-0456)¹

Wanderley Dantas dos Santos (ORCID – 0000-0002-6072-2860)¹

¹Universidade Estadual de Maringá, Departamento de Bioquímica, Maringá, Paraná, Brasil.

RESUMO

A origem da vida é um dos maiores mistérios ainda não desvendados da química e da biologia. A filogenética molecular nos permite concluir pela existência de um, ou mais provavelmente, um pequeno grupo de ancestrais que deram origem a todos os galhos que formam a árvore da vida. A busca pelos mecanismos químicos que possibilitaram a transição entre a matéria inanimada e sistemas auto-organizados capazes de evoluir por seleção natural, resultou em uma profusão de estudos e hipóteses sobre as condições químicas e processos termodinâmicos que teriam possibilitado o surgimento de sistemas capazes de se autoproduzir e reproduzir replicando a informação genética. Cada abordagem captura um aspecto fundamental do fenômeno vivo que ajuda a compor o que chamamos aqui de raízes da árvore da vida. Nesta revisão bibliográfica integrativa, buscamos identificar e organizar essas abordagens. Desenvolvemos um modelo para unificar as contribuições dos trabalhos abordados descrevendo um possível caminho de evolução química até o primeiro ser vivo.

Palavras-chave: as origens da vida; mundos metabólicos; autopoiese; organocatálise; semiopoiese.

ABSTRACT

The origin of life is one of the greatest unsolved mysteries of chemistry and biology. Molecular phylogenetics allows us to conclude that one ancestor or more likely a small group of ancestors gave rise to all the branches that form the tree of life. The search for the chemical mechanisms that made possible the transition between inanimate matter and self-organized systems capable of evolving by natural selection, resulted in a profusion of studies and hypotheses about the chemical conditions and thermodynamic processes that would have enabled the emergence of systems capable of self-produce and reproduce by replicating genetic information. Each approach captures a fundamental aspect of the living phenomenon that helps make up what we call here the roots of the tree of life. In this integrative literature review, we seek to identify and organize these approaches. We developed a model to unify the contributions of the works discussed by describing a possible path of chemical evolution to the first living being.

Keywords: the origins of life; metabolic worlds; autopoiesis; organocatalysis; semiopoiesis.

INTRODUÇÃO

Durante o processo de formação do planeta Terra, os componentes em seu manto foram separados. Os elementos químicos mais voláteis emergiram, formando a atmosfera primitiva e, quando resfriou o suficiente, permitiu a formação de moléculas sobretudo vapor de água, metano, dióxido de carbono, amônio, hidrogênio, sulfeto de hidrogênio entre outros (OPARIN, 1938). Os elementos mais densos submergiram, formando o núcleo e as subcamadas do manto. Com o tempo, a superfície do planeta esfriou, permitindo a formação de rochas e do primeiro oceano. Entre 4,55 – 4,03 bilhões de anos atrás, teoriza-se que a Terra tenha sido atingida por um intenso bombardeio de meteoros (RYDER, 1992), o qual poderia ter destruído muitas vezes a crosta do planeta e os possíveis oceanos e lagos primitivos. Uma evidência da existência de oceanos primitivos é dada pela presença de detritos de zircônio compatíveis com rochas oceânicas (COMPSON, 1992; NELSON, 1997). Os resquícios de zircônio em rochas antigas caracterizam a mais antiga evidência de um oceano primitivo, datando de 4,4 bilhões de anos (WILDE, 2001). Indícios putativos de microrganismos foram encontrados em rochas do Cinturão Supracrustal de Nuvvuagittuq (Nuvvuagittuq supracrustal belt, NSB) no nordeste do Canadá, região que representa um fragmento da crosta oceânica máfica primitiva, cuja idade mínima é estimada entre 3,774 – 3,751 bilhões de anos (CATES, 2013; DALRYMPLE, 2001; DODD & PAPINEAU, 2017). Os tubos e filamentos de hematita (Fe_2O_3) encontrados e denominados como *fósseis putativos* são muito similares aos tubos e filamentos de bactérias oxidantes de ferro encontradas em depósitos de silicato de ferro em hidrotermais da era paleozoica (na região de Løkken) e em rochas modernas. As rochas do NSB foram datadas com até 4,28 bilhões de anos. Tais resultados indicam que, possivelmente, uma forma de vida, ou protovida, se estabeleceu em hidrotermais, entre 4,28 - 3,75 bilhões de anos atrás (DODD & PAPINEAU, 2017). Deste modo a transição da evolução química para a evolução biológica pode ter ocorrido entre 4,03 - 3,75 bilhões de anos atrás, porém, a evolução química pode ter se iniciado muito antes, ainda no meio interestelar (CHYBA & SAGAN, 1992).

Do ponto de vista termodinâmico, os seres vivos são estruturas dissipativas, isto é, sistemas abertos que mantêm sua organização interna dissipando um gradiente de energia (SCHNEIDER & KAY, 1994). Outras estruturas dissipativas como chamas, células de convecção e até mesmo vórtices, se alimentam de potenciais térmicos ou gravitacionais. Por exemplo, uma chama se alimenta do potencial químico existente entre um combustível e um comburente. A reação entre eles libera calor que, por sua vez, fornece energia de ativação para reações subsequentes. Se não houver um fator limitante, a reação em cadeia leva a uma explosão, como acontece quando ambos os reagentes são gasosos. Se, por outro lado, parte da energia dispendida é necessária para evaporar um combustível líquido ou sólido, tal limitação pode dar origem a uma estrutura estável como a chama de uma vela. A teoria da autopoiese (VARELA & MATURANA, 1974) define os seres vivos como sistemas químicos que produzem seus próprios componentes e limites. Com efeito, a capacidade de produzir os seus componentes moleculares a partir dos componentes químicos disponíveis no meio (que dependendo do nível trófico pode incluir os componentes produzidos por outros seres vivos) é uma característica encontrada em todos os seres vivos.

Estes componentes podem ser agrupados em carboidratos, lipídeos, proteínas, nucleotídeos e cofatores (Figura 1). Nos seres vivos, destaca-se o papel central exercido pelos catalisadores, nominalmente pelas enzimas, ribozimas e organocatalisadores (cofatores).

Grande parte da informação genética está comprometida com a codificação de RNAs mensageiros para a síntese de proteínas (regiões codificantes), sua regulação, e

com a síntese de RNAs não codificantes, como as envolvidas no *splicing* ou nos ribossomos, entre outros. Por sua vez, estes catalisadores são responsáveis pela síntese de todos os demais metabólitos celulares: inclusive DNA, RNA e os *próprios catalisadores*.

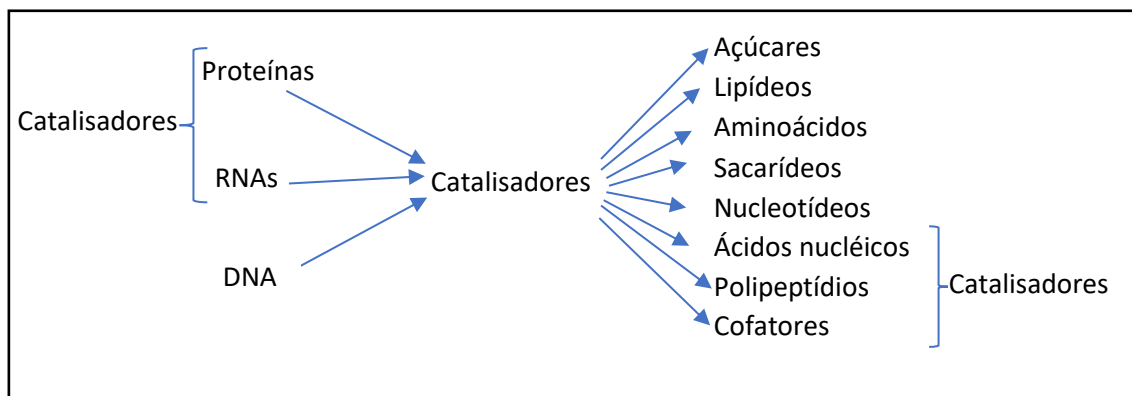


Figura 1: Relação entre biomoléculas e catalisadores.

Assim, os seres vivos são sistemas que se auto-organizam a partir de processos catalíticos. Em outras palavras, em contraste ao fogo, os seres vivos mantêm a constante dissipação do potencial químico dos alimentos que obtêm no meio, não somente por reações que liberam calor, mas também por meio de reações que produzem catalisadores que, por sua vez, disponibilizam ‘energia de ligação’ aos reagentes, de tal modo que reduzem a energia de ativação da reação, e, assim, permitem que as reações como a oxidação e compostos orgânicos, ocorram em temperaturas mais brandas para a vida (DOS SANTOS, 2018).

Hoje, a informação necessária para promover a síntese de catalisadores em todos os seres vivos está codificada no DNA. Ela é primeiramente transcrita em mRNA e em seguida traduzida em proteínas. A universalidade deste processo e dados robustos como o do conjunto universal de genes (LANIER & WILLIAMS 2017) sugere que o nosso último ancestral universal (LUCA) certamente armazenava a informação genética de forma similar aos seres vivos modernos. Então, seria natural imaginar que a vida teria surgido quando os nucleotídeos se tornaram abundantes e, de algum modo, por suas propriedades únicas, teriam começado a se polimerizar, catalisando sua própria replicação. Um conjunto relevante de indícios sugerem que o RNA pode ter tido um papel fundamental para armazenar informações catalíticas nos ancestrais do LUCA, como veremos a diante no modelo conhecido como Mundo do RNA. No entanto, os ribonucleotídeos são moléculas formadas por um ou mais grupos fosfato ligados especificamente ao carbono 5’ da ribose, que por sua vez faz uma ligação N-glicosídica com especificamente um nitrogênio de quatro tipos distintos de bases nitrogenadas. Embora já tenha sido demonstrado que tanto as bases nitrogenadas quanto a ribose podem ser formados em condições prebióticas, a síntese de ribonucleotídeos ativados (fosforilados) é extremamente improvável de ocorrer fora de um ambiente celular (BERNHARDT, 2012).

Assim, em um momento anterior a predominância de sistemas informacionais a base de RNA/DNA, moléculas mais simples capazes de armazenar a informação molecular codificadas em seus produtos reacionais podem ter influenciado os primeiros metabolismos. Organocatalisadores são moléculas orgânicas de baixo peso molecular capazes de catalisar reações químicas. Eles têm sido amplamente estudados por sua capacidade de catalisar reações com altos excessos enantioméricos e diastereoisoméricos, habilidade que os tornam ferramentas potencialmente úteis para a síntese orgânica. Sua capacidade de catalisar reações conservando informação quiral, e a ocorrência natural de

organocatalisadores em experimentos de síntese prebióticas (e.g. a prolina que é um organocatalisador, aparece espontaneamente em pequenas quantidades nos ensaios de Miller de 1953), instigam a possibilidade de que os organocatalisadores tenham dado a ciclos autocatalíticos capazes de conservar informação e, assim, evoluir por seleção natural. A hipótese da semiopoiese (do grego *semion*: sinal, signo, informação; e *poiesis*: produção; significando a capacidade de produzir informação) propõe que a capacidade de catalisar a ressíntese de seus componentes (autopoiese), determinando a informação molecular de seus produtos (semiopoiese) é o aspecto mais fundamental dos seres vivos, pois concede a ele a capacidade de evoluir. Neste sentido, sugere que organocatalisadores habitando micelas e lipossomas, ambientes onde são especialmente ativos, podem ter tido um papel importante na evolução prebiótica (DOS SANTOS, 2018).

As rotas do metabolismo primário são extensivamente conservadas entre as espécies. Estas rotas podem ser entendidas como “fósseis” da informação metabólica ancestral. As rotas se conservam, por um lado, devido ao papel essencial que conferem ao metabolismo, por outro, devido ao fenômeno da interdependência de suas partes. O que criou uma caixa de ferramentas moleculares universal extremamente robusta ao longo de todos os ramos da árvore da vida (JACOB 1977, LANIER E WILLIAMS 2017).

Sua conservação em todos os descendentes do LUCA, sugere fortemente que a caixa de ferramentas molecular já havia sido estabelecida no LUCA, provavelmente antes. A síntese de muitas biomoléculas que compõe a caixa de ferramentas molecular em condições prebióticas torna possível especular que estas rotas metabólicas universais tenham sido parcialmente conservadas ao longo da evolução dos catalisadores biológicos, desde os primeiros sistemas metabólicos baseados em catalisadores metálicos existentes na argila passando por protometabolismos organocatalíticos, e baseados em RNA até sistemas metabólicos modernos baseados em proteínas codificadas no DNA. Alguns dos próprios organocatalisadores destes estágios putativos anteriores da organização da célula durante a evolução biológica pré-LUCA podem ter sido conservados nos metabolismos modernos devido à eficácia catalítica que proporcionam. Deste modo, ribozimas, *riboswitches* e outros RNAs não-codificantes seriam fósseis moleculares do mundo do RNA, assim como coenzimas (como o piridoxal fosfato e tiamina pirofosfato), podem ser resquícios de metabolismos ancestrais baseados em organocatalisadores (PRICCIRILLI, 2011). Deste modo, foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa, que é uma ampla abordagem metodológica, que permite a inclusão de estudos que combinam dados da literatura teórica e empírica, além de incorporar propósitos como, a definição de conceitos, a revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular (SOUZA M.; 2010). Visamos abordar os trabalhos que discutem vias de síntese, em condições prebióticas, das quatro biomoléculas centrais do metabolismo primário e agrupá-las em função de sua complexidade, colocando as teorias mais simples primeiro, como reações e modelos mais prováveis, resultando em um caminho putativo que reúne as teorias que existem sobre as origens da vida, considerando sua interdependência.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica integrativa de artigos visando responder a seguinte questão norteadora: como podemos interpretar as origens da vida? As bases de dados avaliadas foram: PubMed; ACS Publications; The International Society for the Study of the Origin of Life; Springer Link; Science; Nature; Google Scholar. Os seguintes descritores e suas combinações em português ou em inglês foram utilizados: “origens da vida”; “síntese em condições prebióticas”; “aminoácidos”; “nucleotídeos”; “lipídeos”; “ribonucleotídeos”; “origem do sistema solar” “origem do Sol”; “origem da Terra”;

“origem do código genético”; “organocatálise”. Os critérios de inclusão definidos foram: Trabalhos envolvidos nos temas que permeiam a temática estudada, historicamente conhecidos ou que representem uma descrição de dados atuais, mesmo que ainda na esfera hipotética, apresentando dados robustos que fortaleçam a mesma. Critérios de exclusão: trabalhos que apresentem ideias sem comprovação empírica ou sem uma argumentação lógica baseada em dados falseáveis em suas análises.

UM MULTIVERSO DE ORIGENS DA VIDA

Ao longo da pesquisa em busca da resposta definitiva sobre como se deu a origem da vida, os trabalhos se diversificaram, com grupos diferentes de cientistas criando suas próprias aspirações, dados parciais, interpretações subjetivas, condições experimentais limitadas ao laboratório etc. Não sabemos a exata composição da atmosfera primitiva da Terra, do meio interplanetário, a dinâmica termoquímica do sistema solar primitivo e dezenas de outras informações essenciais. Assim, hoje temos um multiverso de informações e teorias, muitas vezes desconexas dos conceitos históricos abordados por grandes autores, como a autopoiese (VARELA & MATURANA, 1974). As publicações acerca do tema das origens da vida podem ser agrupadas de acordo com suas funções privilegiadas, ou seja, funções biológicas existentes em seres vivos atuais que é correlacionada como função metabólica de importância para mundos pré-bióticos, deste modo as funções privilegiadas são: **a)** Replicação (ex.: mundo do RNA e mundo das argilas); **b)** Metabolismo (ex.: mundo do ferro-enxofre (Fe-S)); **c)** Acúmulo de gradientes de energia (ex.: fontes hidrotermais); **d)** Compartimentalização (ex.: mundo dos lipídeos e membranas). De forma análoga, podemos classificar os estudos em função das quatro biomoléculas centrais no metabolismo primário dos seres vivos atuais: carboidratos; lipídeos; aminoácidos; bases nitrogenadas e nucleotídeos. Estes juntamente com outros componentes moleculares dos seres vivos atuais, formam a chamada *caixa de ferramentas moleculares*, as engrenagens pelas quais as células atuais funcionam que, juntamente com o conjunto de genes universais formam a maquinaria mínima conservada entre todos os seres vivos. As teorias atuais assumem trocas desses conjuntos universais, como o pressuposto de que sistemas baseados em argilas catalíticas transitaram para sistemas baseados em RNA catalítico, que aparentam ser pouco plausíveis, porém, não são impossíveis (LANIER & WILLIAMS, 2017). Desta forma, neste trabalho assumimos a participação de um conjunto de teorias, organizadas na síntese das quatro biomoléculas centrais do metabolismo, para não limitar as discussões em função de uma vertente ou grupo de pesquisa, presumindo que as biomoléculas e os seus mecanismos catalíticos coevoluíram em processos cooperativos, simbióticos e interdependentes durante a transição entre a evolução química e a evolução biológica.

Possíveis origens de biomoléculas centrais do metabolismo em condições prebióticas

Carboidratos

Uma origem possível para carboidratos é a sua síntese em condições prebióticas dependendo de formaldeído, que foi discutida pela primeira vez por Butlerow (1861), chamada de reação da formose. Um mecanismo para esta reação foi proposto por Breslow (1959) envolvendo processos autocatalíticos dependentes de Ca(OH)_2 em um ciclo. A reação é dependente de formaldeído, gerando glicolaldeído, gliceraldeído e

hidroxiacetona, podendo formar carboidratos de cinco e seis carbonos a partir destes (Figura 2).

Outras origens possíveis incluem a chegada de carboidratos em meteoritos (HAYATSU, 1977) e outras fontes interplanetárias (CHYBA AND SAGAN, 1992), ciclos guiados por metais (KIM et al, 2011; HAAS et al, 2020), síntese de 2-deoxi-D-ribose a partir de aminonitrilas, formaldeído e glicolaldeído (STEER et al, 2017).

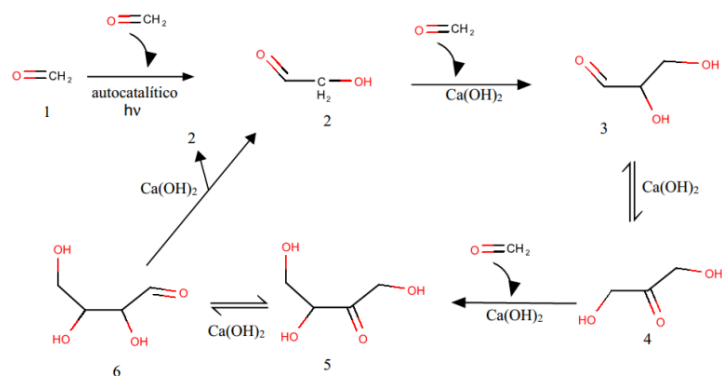


Figura 2: Ciclo de Breslow (1959) da síntese de carboidratos pela reação de formose. Formaldeído (1), glicolaldeído (2), gliceraldeído (3), diidroxiacetona (4), eritrose (5), aldotetrose (6).

Aminoácidos

Uma possibilidade para o surgimento de aminoácidos no planeta é a síntese por descargas elétricas. Stanley Miller (1953) em seu trabalho encheu um frasco com quatro gases (NH_3 , CH_4 , H_2O e H_2) e aplicou uma corrente elétrica pelo frasco, simulando descargas elétricas na atmosfera primitiva. O resultado foi a produção de diversas moléculas como ácido fórmico, glicina, alanina, ácido láctico, ácido acético, sarcosina, ácido succínico, ureia, ácido glutâmico e ácido aspártico. Outra possibilidade é síntese de aminoácidos em hidrotermais a partir de matéria orgânica insolúvel proveniente de meteoritos do tipo carbanáceos (HAYATSU, 1977, KEBUKAWA, 2017), os aminoácidos podem ter sido trazidos por esses meteoritos (HAYATSU, 1977) e as reações de oxirredução do mundo do Fe-S (WÄCHTERSCHÄUSER, 1988). A formação no meio interestelar (MEIERHENRICH, 2002) levanta a possibilidade de existir matéria orgânica já no momento da formação do sistema solar e da Terra.

Lipídeos

Uma via para a síntese de ácidos graxos foi provada experimentalmente utilizando o mineral montmorillonita, muito citado em trabalhos que defendem a teoria do mundo das argilas, como catalisador em soluções aquosas de ácido fórmico resultando em ácidos graxos de até 35 carbonos (MCCOLLOM et al 1999). Outras possibilidades são as reações de oxidorredução do mundo do Fe-S (WÄCHTERSCHÄUSER, 1988).

Bases nitrogenadas e nucleotídeos

Oró e Kimball (1962) descreveram uma rota possível para a síntese de adenina através da reação entre ácido cianídrico e cianeto (Figura 3). A síntese de guanina e outras purinas foram demonstradas por (SANCHEZ, 1968). A síntese de pirimidinas se baseia na reação de cianoacetileno com cianoacetaldeído (MILLER, 1998). Ressalta-se que a síntese se refere apenas à base nitrogenada e não aos nucleotídeos, que se constituem por base nitrogenada, açúcar e fosfato ligados. Um mecanismo da síntese de pirimidinas (Figura 4) é descrito sendo dependente da reação de cianoacetileno com cianeto, ou de

cianoacetaldeído com ureia, além da conversão de citosina em timina (SANCHEZ, 1966; FERRIS, 1968; LUISI, 2006). Outra via possível para síntese de purinas e pirimidinas é a reação de acetileno em soluções de ureia e água catalisadas por radiação ultravioleta (UVC, 185-254nm) em um ambiente sem oxigênio (SALVÁN & YASELI, 2013).

Além de todas as fontes de biomoléculas orgânicas já citadas, o meio interplanetário pode ter contribuído na faixa de $10^{16} - 10^{18}$ Kg, entre o final do período Hadeano e o início do Arqueano, na Terra primitiva, com moléculas orgânicas trazidas por partículas de poeira interplanetárias (CHYBA AND SAGAN, 1992).

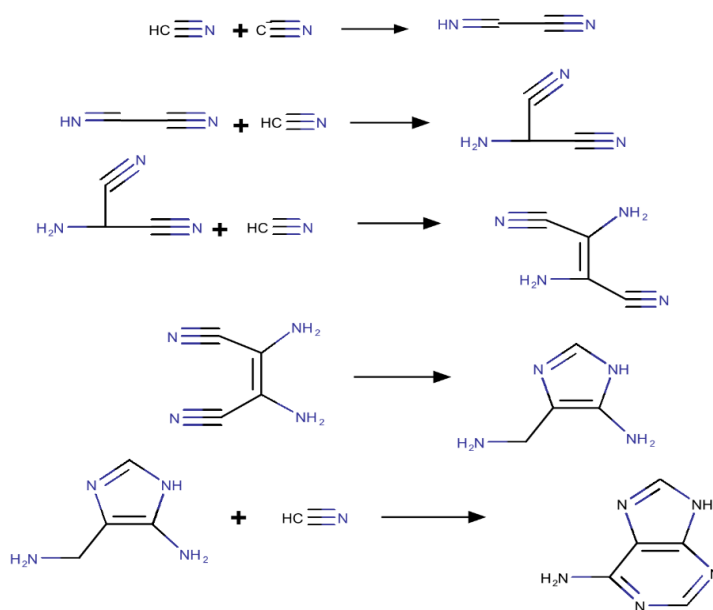


Figura 3: Mecanismo de síntese de adenina proposto por Oró e Kimball (1962).

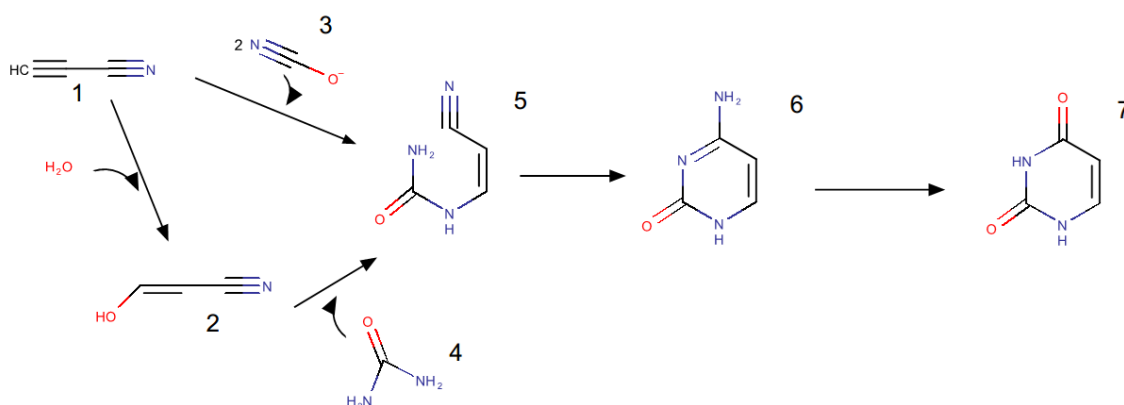


Figura 4: Mecanismo de síntese de pirimidinas. Cianoacetileno (1), cianoacetaldeído (2), cianeto (3), uréia (4), citosina (5) e timina (6) (LUISI, 2006).

AS RAÍZES DA ÁRVORE DA VIDA

Nesta revisão buscamos estruturar os trabalhos existentes em um modelo coerente de passos de evolução molecular, chamado ‘*as raízes da árvore da vida*’.

As raízes são divididas em quatro mundos metabólicos cujas complexidades são parcialmente sobrepostas em função dos mecanismos de síntese prebiótica apresentados nos trabalhos descritos: *O mundo dos radicais*, que reúne as reações mais simples, que possivelmente se estabeleceram primeiro; *O mundo dos organocatalisadores*, reunindo reações com aminoácidos, assim como outras moléculas de baixo peso molecular, como catalisadores que permitem a transmissão de informação molecular na forma dos excessos enantioméricos e regioseletivos de seus produtos, que estão relacionados com a posição específica de ligações de determinados átomos nas moléculas, concedendo propriedades únicas; *O mundo dos RNAs*, que descreve as reações catalíticas e interações moleculares com conservação de informação necessária para o desenvolvimento de células modernas; e *O mundo das proteínas*, que se inicia com o surgimento de LUCA e os seus sucessores com atividade celular dependente do metabolismo de proteínas.

Mundo dos radicais

Segundo as datações de registros fósseis e de rochas, supomos que o surgimento da vida na Terra provavelmente ocorreu em um período de ~280 milhões de anos, podendo ter se iniciado antes com a evolução química no meio interplanetário. Entre os gradientes de energia que estariam possivelmente ativos neste período podemos destacar: a fonte de luz visível e UV (o Sol), as fontes hidrotermais, as reações de oxidorredução, o choque de meteoritos e os compostos por eles entregues, principalmente dos carbonáceos (WÄCHTERSHAÜSER, 1988; HAYATSU, 1977; EHRENFREUND, 2002). Denominamos o período entre o início do primeiro oceano estável e a emergência das primeiras estruturas dissipativas autocatalíticas como *mundo dos radicais*.

Não é possível definir com precisão quando as condições na Terra em formação poderiam ter permitido o surgimento de moléculas durante o período do intenso bombardeio de asteroides (WILDE, 2001), mas supostamente, com a estabilização da crosta e a formação dos primeiros corpos de água, e a presença de uma atmosfera rica em compostos simples, em determinado momento os critérios necessários para a síntese

abiótica de biomoléculas pode ter sido alcançados. Compostos químicos mais complexos poderiam ser formados por meio destas reações, além de serem trazidos do meio interplanetário (EHRENFREUND, 2002). A formação de lagos e mares abrindo a possibilidade para a formação de fontes hidrotermais, onde sua dinâmica de formação e evaporação podem ter sido importantes para determinados tipos de reações químicas gerando novos compostos há aproximadamente 4,4 bilhões de anos (WILDE, 2001). Durante todo o período de formação e evolução da hidrosfera da Terra os gradientes de energia presentes estariam impulsionando as primeiras reações químicas em meio aquoso.

A atmosfera primitiva estava sujeita a diversos tipos de radiações eletromagnéticas, podendo ter servido como um filtro das radiações mais energéticas provindas do Sol e de outras fontes, como radiação alfa e beta, além de ser um ponto de síntese da matéria orgânica, via mecanismos propostos por Miller-Urey.

Além dessas, outras reações catalisadas pela luz solar podem ter sido mediadas por fotossensibilizadores (PS), que são moléculas capazes de catalisar reações químicas após a absorção de um fóton com frequência compatível, pela transição da molécula para um estado excitado e sua sucessiva reação com outras moléculas no processo, denominado de *fotossensibilização* (IUPAC, 1996). Diversas moléculas apresentam atividade PS (Figura 5), entre elas as moléculas derivadas de anéis tetrapirrólicos, como as clorofilas e seus derivados (ABRAHAMSE, 2016). Durante a evolução química, estas moléculas podem ter servido como transdutores da energia luminosa em energia química através da excitação e transferência de elétrons, um mecanismo similar ao da fotossíntese nos sistemas biológicos atuais (FOOTE, 1968). É possível que PS tenham se formado no meio interplanetário e terem sido trazidos para a Terra posteriormente, uma vez que foram encontradas substâncias derivadas do benzeno em meteoritos do tipo carbonáceo, como os derivados do meteorito Murchison (HAYATSU, 1977). Estas podem ter ajudado a criar um gradiente fotoquímico devido a radiação do Sol em regiões que permitissem a síntese de moléculas mais complexas via reações radicalares.

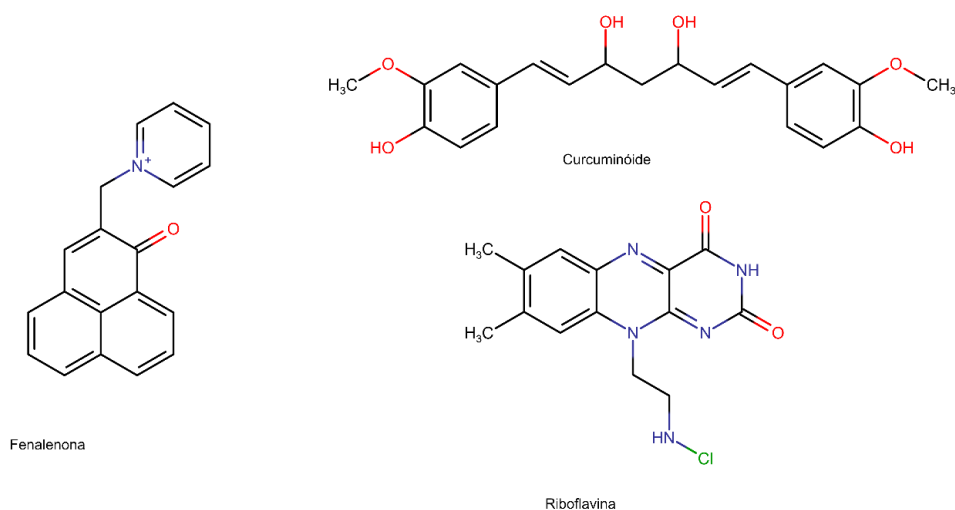


Figura 5: Exemplos de PS (Adaptado de ABRAHAMSE, 2016)

Um exemplo interessante de PS é a riboflavina (ABRAHAMSE, 2016). É difícil dizer se moléculas como a riboflavina, ou uma molécula estruturalmente próxima a ela, podem ter exercido um papel relevante no Mundo dos Radicais e, eventualmente, no Mundo dos Organocatalisadores, mas é provável que tenham tido um papel importante

no putativo Mundo dos RNAs, onde deram origem ao FADH₂ dinucleotídeo no qual a riboflavina está associada com a adenosina (AMP). Nos seres vivos atuais ela tem um papel fundamental como transportadoras de elétrons.

Além das reações fotoquímicas, passíveis de ocorrência na atmosfera, poderiam ocorrer reações em solução, dado a presença de fotossensibilizadores, que se caracterizam como catalizadores que podem ser excitadas pela luz visível e formar radicais em solução (HAYATSU, 1977). A presença de compostos derivados da piritita poderia reduzir e oxidar compostos orgânicos aumentando a probabilidade da formação de moléculas mais complexas através das reações acopladas de oxidorredução postuladas no mundo do Ferro-Enxofre (FeS). Diversos gradientes como os de concentração de certos sais, moléculas, além do gradiente de energia térmica próximo a fontes termais poderiam ter contribuído para a formação de moléculas mais complexas. A premissa de Prigogine (1984) de que a quebra de simetria de reações químicas, isto é, o aumento de complexidade, surge fora do equilíbrio, denota a importância e a indissociabilidade dos gradientes de energia na evolução molecular. A somatória dos possíveis ambientes e mecanismos de síntese caracterizam o mundo dos radicais.

Mundo dos organocatalisadores

O surgimento de organocatalisadores ocorre de modo espontâneo em condições prebióticas. Isso inclui fotossensibilizadores, aminoácidos e uma paleta de moléculas orgânicas. Quando essas moléculas apresentam quimio-, régio- e enantioseletividade, eles transmitem informação molecular aos seus produtos. Assim, ciclos autocatalíticos envolvendo organocatalisadores podem ter sido os primeiros sistemas capazes de conservar informação estrutural.

Organocatalisadores são moléculas orgânicas de baixo peso molecular capazes de realizar a catálise de diversos tipos de reações (Tabela 1) na ausência de catalisadores metálicos, são conhecidos amplamente pela sua utilização na preparação de substâncias complexas via síntese assimétrica, inclusive alguns fármacos (AMARANTE, 2009; ALEXAKIS, 2007). É evidente a grande diversidade de mecanismos catalíticos que moléculas tão simples podem executar. Muitas destas reações ocorrem na presença de solventes orgânicos como a dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), éteres, álcoois, tolueno entre outros. Tais reações podem ocorrer em temperaturas muito baixas (-78°C) até à temperatura ambiente (25°C), sendo a maioria das reações descritas em temperaturas compatíveis com a temperatura ambiente. Para ocorrência de reações com excessos enantioméricos altos se necessita uma alta concentração destes organocatalisadores, variando de 3 à 30 mol% (JARVO & MILLER, 2002).

Tais características se devem provavelmente ao estabelecimento de interações moleculares específicas (microambiente adequado) entre os organocatalisadores, os reagentes e os solventes.

Quadro 1: Tipos de reações catalisadas por organocatalisadores segundo a literatura (JARVO & MILLER, 2002)

1. Reações aldólicas
1.1. Anelação de Robinson
1.2. Reações aldólicas intermoleculares
1.3. Reações de Mannich
1.4. Adição de Michael
2. Adição de ácido cianídrico

2.1. Hidrocianação de aldeídos
2.2. Hidrocianação de iminas
3. Epoxidação
4. Transferência de grupo acila
4.1. Hidrolise de <i>p</i> -nitrofenil esteres
4.2. Acilação de álcoois
5. Adições conjugadas
5.1. Adição de tióis
5.2. Adição de azida
6. Cicloadição
7. Fosforilação

Estas condições somente são viáveis, como proposto, em condições de temperatura e concentração específicas. Uma estratégia para que estas reações sejam possíveis em meio aquoso vem sendo demonstrada (SOARES, 2017). Ao se esterificar um tripeptídeo (Pro-Arg-Trp) em um ácido palmítico o grupo de Soares (2017) obteve o lipopeptídeo PRW-C₁₆, que se auto-organiza em micelas de 6 nm em concentrações inferiores à 0,19 mmol L⁻¹. As micelas de PRW-C₁₆ demonstraram catalisar adições aldólicas, catalisando a reação assimétrica entre ciclohexanona e *p*-nitrobenzaldeído (Figura 6).

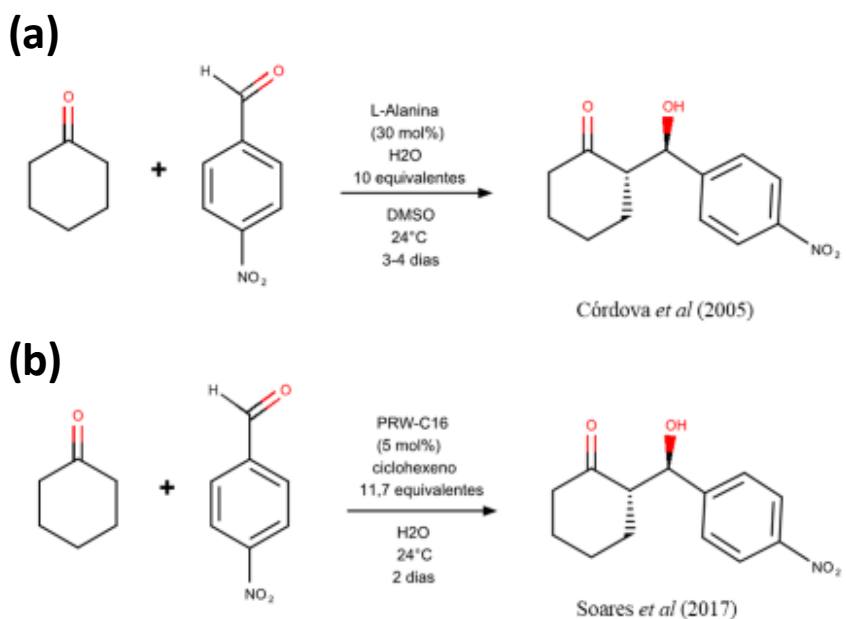


Figura 6: Reação aldólica entre ciclohexanona e *p*-nitrobenzaldeído: (a) em solventes orgânicos e (b) em solução aquosa.

Nesse ambiente reacional estruturas autorganizadas como micelas e lipossomos poderiam surgir devido ao acúmulo de lipídeos em determinadas regiões do oceano, as micelas poderiam acumular moléculas apolares em seu interior e possibilitar alguma atividade catalítica, produzindo um ambiente de ancoragem compatível com alguns catalizadores que poderiam se formar nesse meio reacional (LUISI, 2001). A adição inespecífica de lipídeos à organocatalisadores forma alquilorganocatalisadores (DOS SANTOS, 2018). Quando essas moléculas juntamente com outros lipídeos compatíveis atingem a concentração micelar crítica elas podem formar micelas catalíticas (Figura 7). Tais micelas poderiam catalisar o processo de adição que lhes deu origem, formando sistemas autocatalíticos. A formação de lipossomos a partir de micelas (autocatalíticas)

depende do pH do meio, do tamanho das cadeias alifáticas, do perfil (cônico ou cilíndrico) dos surfactantes, da concentração de sais entre outros fatores. Quando expostos a valores muito altos de pH há a prevalência de micelas, quando o pH se torna próximo ou menor que o pKa das moléculas constituintes, estas são protonadas e a formação de vesículas é possível (MAYER, 2017). As vesículas autocatalíticas, devido a presença de moléculas lipídicas de vários tamanhos, se apresentam de forma heterogênea, podendo ser compostas por diversos tipos de lipídeos e moléculas anfipáticas (além dos próprios alquilorganocatalisadores) que pudessem se aderir na bicamada lipídica ou se associar a ela.

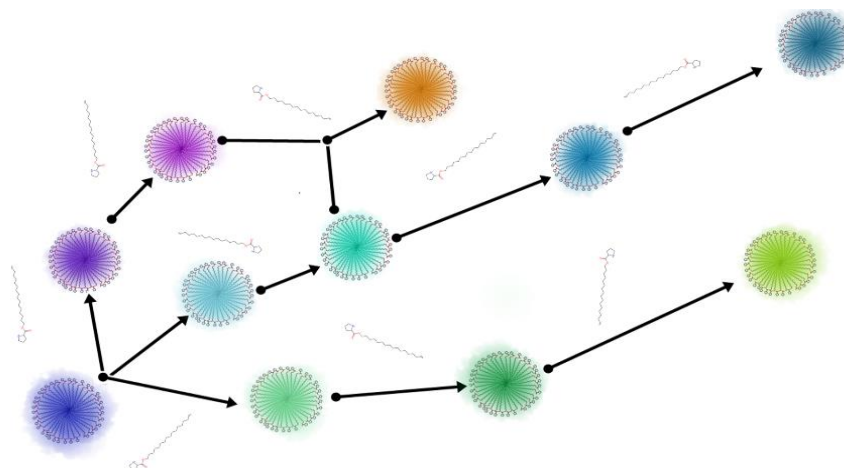


Figura 7: *Micelas autocatalíticas putativas sofrendo diferenciações devido a constituição de seus lipídeos de membrana e organocatalisadores acoplados.*

Devido a sua composição predita, seria improvável que estas membranas possuíssem permeabilidade seletiva, as trocas de moléculas com o meio externo provavelmente ocorreriam mediante o transporte passivo ou rompimento da membrana devido a alterações no meio, como variações súbitas nas concentrações de sais, pH ou na temperatura (MAYER, 2017). As vesículas podem ter sido extremamente importantes na seleção de moléculas num ambiente compartimentalizado, permitindo que reações dependentes de concentrações maiores de determinados substratos ocorressem, isto é, mesmo que a vesícula fosse instável, funcionaria como uma biorreator temporário onde novos tipos de reações químicas ocorreriam e moléculas mais complexas poderiam ser formadas (SEGRÉ, 2001). Desta forma, a compartimentalização decorrente do mundo dos organocatalisadores poderia dar suporte ao estabelecimento das condições necessárias para o surgimento dos primeiros polímeros de RNA.

Mundo dos RNAs

O surgimento de RNAs subentende algumas premissas: 1) existência de um compartimento; 2) ribonucleotídeos fosforilados; 3) Um sistema de replicação coerente com a disponibilidade de substratos. Logo a conversão dos gradientes de energia em moléculas com alta energia agregada pôde ser viabilizada devido a compartimentalização de sistemas dissipativos e ao aumento em concentração dentro de vesículas lipídicas. Tornando as reações necessárias para um protometabolismo de RNA mais factível.

Em um ambiente compartimentalizado diversos polímeros de RNA poderiam ser gerados, os quais passariam a ser selecionados dado as funções que eles agregavam aos sistemas dissipativos. Para sobreviverem num ambiente dinâmico, muitas vezes instável, os RNAs com funções importantes precisavam ser resintetizados. O surgimento de um RNA com atividade de RNA polimerase é essencial para aumentar a eficiência desse

processo. Estudos demonstram que ribozimas ligases do tipo 1 poderiam catalisar a formação de ligações fosfodiéster 3',5'. Essa ribozima assume uma conformação tripla e aparenta utilizar um mecanismo envolvendo dois metais divalentes, similar ao mecanismo utilizado pelas RNA polimerases proteicas (PICCIRILLI, 2011). Estudos vem sendo realizados para tentar converter ribozimas com atividade de RNA ligase em uma ribozima RNA polimerase, estudos estruturais mostrando a interação entre a ribozima e o molde podem vir a guiar novos estudos (LAWRENCE, 2005; ZAHER, 2007, PICCIRILLI, 2011). Uma atividade catalítica possivelmente desenvolvida por moléculas de RNA foi a atividade de clivar as ligações fosfodiéster como a subunidade de RNA das ribonucleases P. Estes RNAs modernos podem catalisar a clivagem de outros RNAs, atuando juntamente com spliceossomo. Supõe-se que esses teriam executado um papel importante na clivagem de RNAs grandes que continham regiões de grampos, aumentando a diversidade de sequências de RNAs (ALTMAN, 2011).

Já é amplamente conhecida a capacidade dos RNAs *riboswitchs* de se ligarem a metabólitos específicos controlando a expressão gênica de proteínas ao clivarem o mRNA das mesmas ao qual estão integrados, um exemplo é o caso da Ribozima GlnS, que ao ligar glicoseamina-6-fosfato em seu sítio ativo pode clivar a si mesma (COCHRANE, 2009), a ligação de L-serina funciona como um ativador fraco da ribozima (FERRÉ-D'AMARÉ, 2011). Deste modo, sugeriu-se que os RNAs pudessem ligar moléculas (coenzimas), como, adenina (MELI, 2003), NAD⁺ (SUGA, 2003), coenzima A (CoA), tiamina pirofosfato, tetraidrofolato, piridoxal fosfato (WHITE, 1976) e aminoácidos, que pudessem aumentar as funções químicas presentes nas moléculas de RNA aumentando a gama de mecanismos catalíticos passíveis de serem executados por moléculas de RNA catalítico. Os riboswitchs podem ligar até mesmo organocatalisadores, como os aminoácidos. Essas interações podem ter sido importantes para um aumento na eficiência de dissipação de energia e um grande aumento na adaptabilidade metabólica dos sistemas protometabólicos compartimentalizados de RNAs. Além do papel catalítico os RNAs possuíam a função de armazenamento de informação genética e regulação da sua expressão, na forma da replicação, ou de sua atividade, na forma de sua degradação (clivagem). Já são conhecidos YRNAs e sbRNAs que são fatores essenciais para a replicação de DNA em eucariotos e procariotos (KOWALSKI & KRUDE, 2015), possivelmente, moléculas ancestrais de sbRNAs teriam funções relacionadas ao licenciamento da expressão de outros RNAs durante o mundo dos RNAs ou possuírem funções de RNAs de interferência. O mecanismo pelo qual um possível protocromossomo (RNA ou DNA genômicos) aumentou em complexidade ainda não foi determinado, mas, pressupondo-se a preservação de mecanismos de controle de um excesso de espécies reativas de oxigênio, como o sistema da glutathiona GSH/GSSG, permitindo que houvesse a preservação de um protocromossomo circular por um longo período e que este pudesse aumentar de tamanho, dependendo de mecanismos derivados do mundo dos organocatalisadores e do mundo dos RNAs.

Mundo das proteínas

A emergência de tRNAs e rRNAs nos sistemas dissipativos dependentes de RNA seria essencial para a transição deste mundo metabólico para o mundo das proteínas, que pressupõe duas condições: 1) surgimentos de um ribossomo; 2) surgimento do código genético primordial. A necessidade dos tRNAs serem ligados a aminoácidos com certa especificidade poderia ser respondida por ribozimas que fossem similares às flexizimas (Fxs), como o r24 e o mini-r24, poderiam ativar os aminoácidos e catalisar a ligação com os proto-tRNAs (HAYASHI, 2011). A emergência de um protoribossomo poderia estar relacionada com uma região simétrica universal encontrada em ribossomos atuais, que é

predita como sendo derivada de uma sequência que poderia realizar outras funções metabólicas importantes o pré-proto-ribossomo, e através de algumas mutações gerou o proto-ribossomo, sendo adaptado para produção de proteínas utilizando-se de proto-tRNAs ativados com aminoácidos. Sugere-se que os produtos protoribossômicos mais adequados guiaram a aparência do código genético, ou seja, o código genético tomou forma de acordo com os produtos dos sistemas de protoribossomos (KRUPKIN, 2011), isto é, dos sistemas mais eficientes na produção de proteínas (CRICK, 1968; CLAVIS II, 2010).

Este novo mecanismo emergente, produção de ligações peptídicas, aumenta efetivamente a concentração de peptídeos no interior das protocélulas, dando origem ao mundo das proteínas. Em um primeiro momento do mundo das proteínas, pressupõe-se diversas interações dessas entidades metabólicas com os RNAs, possivelmente, muitas dessas interações tenham sido degenerativas para protocélulas, gerando uma pressão de seleção devido a um 'melhor encaixe'. Somente sistemas que apresentavam um nível de interações deletérias mínimo passaram adiante, com uma nova gama de ribozimas formadas por RNA e proteínas que provavelmente foram selecionadas por aumentarem a eficiência de dissipação de energia do sistema protocelular, em função das condições do meio onde este estava inserido.

Devido à maior quantidade de grupos químicos variados dos aminoácidos (BENNER, 2010), as proteínas devem ter tomado o lugar central no metabolismo das moléculas de RNA, mas não os extinguiram devido as suas características funcionais únicas que foram conservadas. As interações entre RNA-proteínas, DNA-proteínas, proteínas-proteínas, metabólitos-proteínas e sua conservação são essenciais para o surgimento de um novo nível de complexidade, compatível com as células procarióticas, e ao final destes caminhos que predizem o início da evolução molecular das espécies, um sistema que melhor se adaptou a todas essas mudanças, mantendo sua integridade estrutural, informacional e metabólica ao longo das gerações se estabeleceu. Este sistema dissipativo, agora com níveis de complexidade completamente diferentes dos sistemas anteriores, seria o último ancestral comum universal (LUCA). Os vestígios da evolução molecular até LUCA não estão livres no planeta como sistemas atuantes, pois, pelo menos na Terra, os sistemas anteriores foram superados pelos sistemas dissipativos (seres vivos) ascendentes a partir de LUCA. Um novo sistema ecológico se estabeleceu e se espalhou por todo o planeta, se adaptando e dominando os ambientes mais diversos, modificando-os e modificando deste modo todo o planeta, alterando a composição da atmosfera e do oceano, consumindo por completo toda possibilidade de perpetuação daqueles sistemas anteriores (Figura 8) e gradualmente expandiram seu território oceânico e evoluíram via seleção natural.

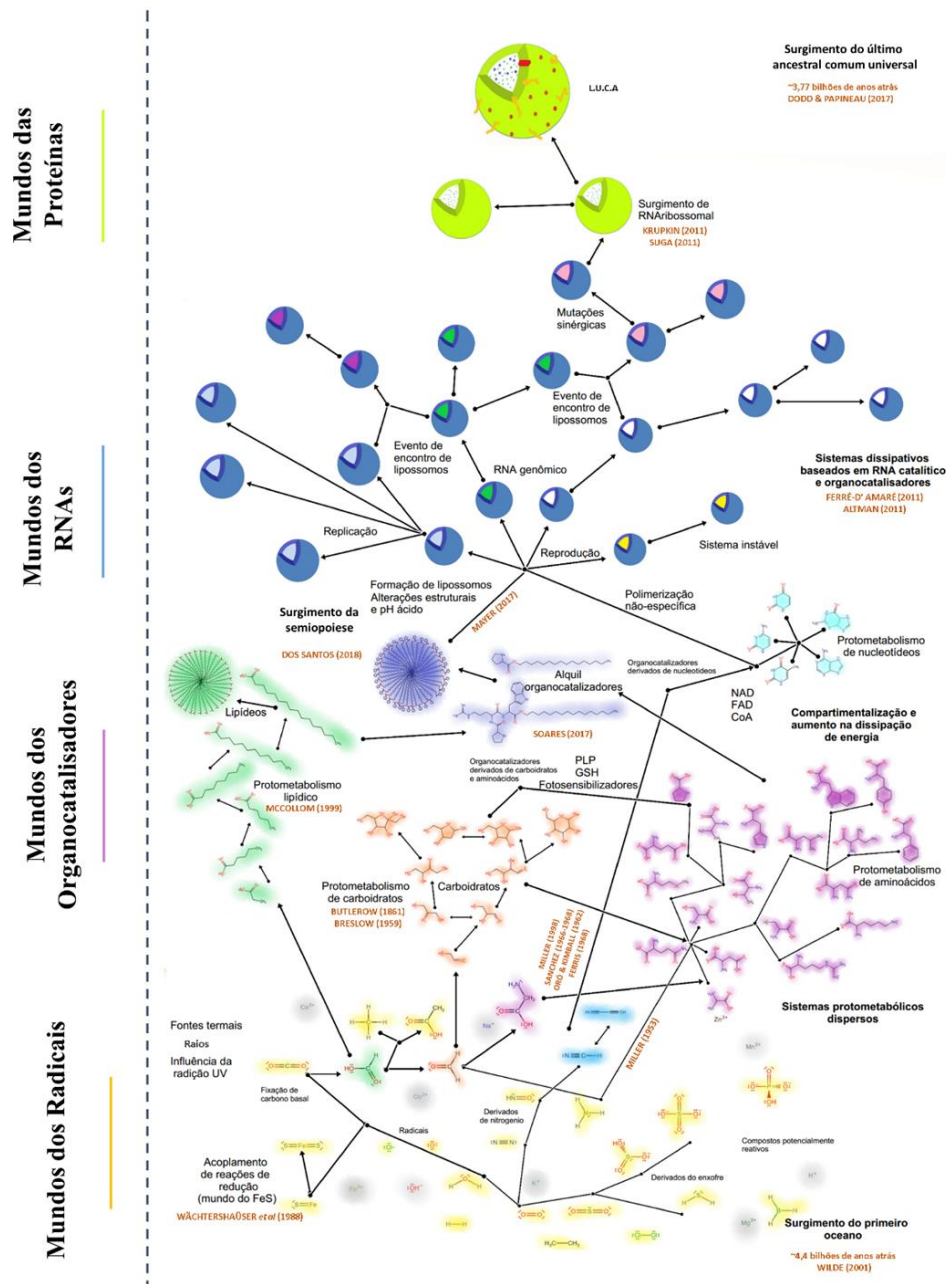


Figura 8: As raízes da árvore da vida. Integração das principais teorias de síntese de biomoléculas em mundos metabólicos, organizados em função do aumento de complexidade (navalha de Occam), sendo separados em quatro mundos metabólicos putativos, formando os caminhos possíveis evolução.

CONCLUSÃO

Neste trabalho objetivamos fazer uma revisão bibliográfica integrativa, visando abordar os trabalhos relevantes acerca dos temas das origens da vida, culminando com um modelo que descreve um caminho possível para o surgimento do primeiro ser vivo através da evolução química. Tendo como base a integração de trabalhos científicos sob

uma ótica de interdependência pontuando os mecanismos de síntese de moléculas mais simples tendo surgido primeiro nas raízes da árvore da vida. Esta interdependência se refere aos mecanismos catalíticos que devem ter sido conservados, ente um e outro sistema dissipativo ao longo da evolução química propiciando o aumento de complexidade dos mesmos e sua eficiência de dissipação de energia nos diferentes ambientes que estiveram presentes, sendo desta forma selecionados por estes, isto é, sofrido a seleção natural. Neste trabalho pontuamos que os organocatalisadores, juntamente com as membranas, podem ter sido elementos cruciais para o surgimento de protometabolismos de RNAs e conseqüentemente para o surgimento do mundo dos RNAs, compondo parte da caixa de ferramenta metabólica universal e possibilitando a expansão de suas ferramentas moleculares. Portanto, o modelo das raízes da árvore da vida pode ser interpretado como um dos muitos caminhos possíveis que podem descrever o surgimento da vida na Terra, podendo ser utilizado como base para novos estudos.

PERSPETIVAS FUTURAS

As raízes constituem uma dimensão subterrânea da árvore da vida que é inacessível à observação pelos métodos tradicionais como o registro fóssil e a filogenética molecular. Portanto, nós só podemos fazer inferências sobre a sua estrutura por meio de elementos biológicos protogenéticos conservados como a *caixa de ferramentas molecular*, RNAs catalíticos e a organocatálise preservada nos cofatores enzimáticos, entre outros. Estes elementos funcionam como fósseis metabólicos que preservam parte da informação sobre os primórdios do(s) nosso(s) último(s) ancestral(is) comum(ns). Destacam-se neste cenário quatro *mundos* metabólicos cujas complexidades são parcialmente sobrepostas numa provável escala evolutiva ainda repleta de lacunas. Esta conservação de mecanismos catalíticos, apesar de ser um fenômeno contingente, não ocorreu meramente ao acaso. Assim, é possível que com rigor e esforço sejamos um dia capazes de recontar a história natural da evolução química que levou até o metabolismo do LUCA. Muitas perguntas ainda carecem de respostas, mas, sobretudo, muita informação já foi extraída de um espaço-tempo tão obscuro que outrora parecia absolutamente intocável. Nossa revisão procurou se debruçar sobre parte relevante desse conhecimento a fim de manter esse tênue, mas importantíssimo faixa de luz que ilumina as fundações da vida e assim auxiliar e estimular as novas gerações de espeleólogos que desejem se debruçar sobre o quebra-cabeças fundamental das origens da vida.

REFERÊNCIAS

1. ABRAHAMSE H, HAMBLIN, MR (2016) New photosensitizers for photodynamic therapy. *Biochem J.* 473: 347-364
2. ALTMAN S, RIBONUCLEASE P (2011) *Phil. Trans. R. Soc. B.* 366: 2936–2941
3. ALEXAKIS A (2007) Why Organocatalysis? *CHIMIA*, 61: 212p
4. AMARANTE GW, COELHO F (2009) Reações de organocatálise com aminas quirais. Aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica. *Quim. Nova.* 32: 469-481
5. BERNHARDT HS(2012) The RNA world hypothesis: the worst theory of the early evolution of life (except for all the others). *Biol. Direct.* 2: 1-10, 2012.

6. BENNER SA, KIM HJ(2010) YANG, Z. Setting the stage: the history, chemistry, and geobiology behind RNA. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2: a00354
7. BRESLOW R (1959) On the Mechanism of the Formose Reaction. *Tetrahedron Lett.*, 21: 22-26
8. BUTLEROW A (1861) Formation synthétique d'une substance sucrée. *C. R. Acad. Sci.*, 53: 145-147
9. CATES NL, ZIEGLER K, SCHMITT AK & MOJZSIS SJ (2013) Reduced, reused and recycled: detrital zircons defie a maximum age for the Eoarchean (ca. 3750–3780 Ma) Nuvvuagittuq supracrustal belt, Québec (Canada). *Earth Planet. Sci. Lett.* (362), 283–293
10. CHYBA C, SAGAN C(1992) Endogenous production, exogenous delivery and impact-shock synthesis of organic molecules: an inventory for the origins of life. *Nature*, 355:125–132
11. CLAVES II HJ(2010) The origin of the biologically coded amino acids. *Journal of Theoretical Biology*, 260:490-498
12. COCHRANE JC, LIPCHOCK SV, SMITH KD, STROBEL SA(2009) Structural and chemical basis for glucosamine-6-phosphate binding and activation of the glmS ribozyme. *Biochemistry* 48: 3239–3246
13. COMPSON W, WILLIAMS IS, KIRSCHVINK JL, ZHANG Z, MA G (1992) Zircon U-Pb ages for the Early Cambrian time-scale. *J. Geol. Soc. Lond.* 149: 171-184
14. CRICK, CHF (1968) The Origin of the Genetic Code. *Journal of Molecular Biology*, 38:367–379
15. DALRYMPLE GB (2001) The age of the Earth in the twentieth century: a problem (mostly) solved. *Geological Society, London, Special Publications.* 190: 205–221
16. DODD MS, PAPINEAU D, GRENNE T, SLACK JF, RITTNER M, PIRAJNO F, O'NEIL J, LITTLE CTS (2017) Evidence for early life in Earth's oldest hydrothermal vent precipitates. *Nature.* 543
17. DOS SANTOS WD(2018) Carrying pieces of information in organocatalytic bytes: Semiopoiesis—A new theory of life and its origins. *BioSystems.* 164: 167-176
18. EHRENFREUND P, IRVINE W, BECKER L(2002) Astrophysical and astrochemical insights into the origin of life. *Rep. Prog. Phys.*, 65: 1427-87

19. FERRÉ-D'AMARÉ A(2011) Use of a coenzyme by the glmS ribozyme riboswitch suggests primordial expansion of RNA chemistry by small molecules. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 366: 2942–2948
20. FERRIS JP, SANCHEZ RA, OREL LE(1968) Studies in prebiotic synthesis. III, Synthesis of pyrimidines from cyanoacetylene and cyanate. *J. Mol. Biol.*, 33:693-704
21. FOOTE CS(1968) Mechanisms of photosensitized oxidation. There are several different types of photosensitized oxidation which may be important in biological systems. *Science.* 162: 963–970
22. HAAS M, LAMOUR S, CHRIST SB, TRAPP O(2020) Mineral-mediated carbohydrate synthesis by mechanical forces in a primordial geochemical setting. *Communications Chemistry*, 3:140
23. HAYASHI G, TERASAKA N, SUGA H (2011) The RNA origin of transfer RNA aminoacylation and beyond. *Phil. Trans. R. Soc. B.* 366: 2959–2964
24. HAYATSU R, MATSUOKA S, SCOTT RG, STUDIER MH, ANDERS E(1977) Origin of organic matter in the early solar system-VII. The organic polymer in carbonaceous chondrites. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, 41: 1325-1339
25. HUTCHISON III CA, CHUANG RY, NOSKOV VN, GARCIA NA, DEERINCK TJ, ELLISMAN MH., GILL J, KANNAN K, KARAS BJ, MA L, PELLETIER JF, QI ZQ, RICHTER RA, STRYCHALSKI EA, SUN L, SUZUKI Y, TSVETANOVA B, WISE KS, SMITH HO, GLASS JI, MERRYMAN C, GIBSON DG, VENTER JC(1996) Design and synthesis of a minimal bacterial genome. *Science Synthetic Biology.* 351: 62-80, 2016.
26. IUPAC, Glossary of terms used in photochemistry. *Pure & Appl. Chem.* 68: 2223-2286
27. JACOB F(1977) Evolution and tinkering. *Science*, 196:1161–1166
28. JARVO RE, MILLER JS(2002) Amino acids and peptides as asymmetric organocatalysts. *Tetrahedron* 58: 2481-2495
29. KEBUKAWA Y, QUEENIE CHS, TACHIBANA S, KOBAYASHI K, ZOLENSKY ME (2017). One-pot synthesis of amino acid precursors with insoluble organic matter in planetesimals with aqueous activity. *Science Advances*, 3:1-7
30. KIM HJ, RICARDO A, ILLANGKOON HI, KIM MJ, CARRIGAN MA, FRYE F, BENNER SA (2011) Synthesis of Carbohydrates in Mineral-Guided Prebiotic Cycles. *Journal of the American Chemical Society*, 133:9457–9468

31. KOWALSKI MP, KRUDE T(2015) Functional roles of non-coding Y RNAs. *Elsevier: IJBCB*, 66: 20-29
32. KRUPKIN M, MATZOV D, TANG H, METZ M, KALAORA R, BELOUSOFF MJ, ZIMMERMAN E, BASHAN A, YONATH AA (2011) vestige of a prebiotic bonding machine is functioning within the contemporary ribosome. *Phil. Trans. R. Soc. B*. 366: 2972–2978
33. LANIER AK, WILLIAMS DL(2017) The Origin of Life: Models and Data. *Journal of Molecular Evolution*. 84:85–92
34. LAWRENCE MS, BARTEL DP(2005) New ligase-derived RNA polymerase ribozymes. *RNA*, 11: 1173–1180
35. LUISI PL(2006) The Emergence of Life: From Chemical Origins to Synthetic Biology. *Cambridge University Press*, 315 p.
36. LUISI PL, BARTEL DP, SZOSTAK JW(2001) Synthesizing life. *Nature*, 409:387–390
37. MAYER C, SCHREIBER U, DÁVILA MJ (2017) Selection of Prebiotic Molecules in Amphiphilic Environments. *Life*, 7:3
38. MCCOLLOM TM, RITTER G, SIMONEIT BRT(1999) Lipid synthesis under hydrothermal conditions by Fischer-Tropsch-type reactions. *Orig. Life Evol. Biosph.*, 29: 153-66
39. MEIERHENRICH UJ, CARO GMM, SCHUTTE WA, BARBIER B, SEGOVIA AA, ROSENBAUER H, THIEMANN WHP., BRACK A(2002) The prebiotic synthesis of amino acids – interstellar vs. atmospheric mechanisms. *ESA SP-518*
40. MELI M, VERGNE J, MAUREL MC (2003) In vitro selection of adenine-dependent hairpin ribozymes. *J. Biol. Chem.* 278, 9835–9842
41. MILLER SL (1953) A production of amino acids under possible primitive Earth conditions. *Science* 117: 528–529
42. MILLER SL The endogenous synthesis of organic compounds. Em: The molecular Origin of Life, ed. A. Brack. *Cambridge University Press*
43. NELSON DR(1997) Compilation of SHRIMP U-Pb geochronology data, 1996. *Geol. Surv. Western Australia Rec.* (1997/2), 1-11
44. OPARIN AI (1938) *The Origin of Life* New York: McMillan
45. ORÓ J, KIMBALL AP (1962) *Synthesis of purines under possible primitive Earth conditions*. 2. Purine intermediates from hydrogen cyanide. *Arch. Biochem. Biophys.*, 96: 293-313

46. PRICCIRILLI JA, KOLDOBSKAYA Y(2011) Crystal structure of an RNA polymerase ribozyme in complex with an antibody fragment. *Philosophical Transactions The Royal Society*. 366: 2918-2928
47. PRIGOGINE I, STENGERS I(1984) Order out of chaos: Man's new dialogue with nature. *Bantam Books*, 385 p.
48. PRICCIRILLI JA, KOLDOBSKAYA Y(2011) Crystal structure of an RNA polymerase ribozyme in complex with an antibody fragment. *Phil. Trans. R. Soc. B*. 366: 2918–2928
49. RYDER(1992) Chronology of early bombardment in the inner solar system. *Geol. Soc. Am. Abstr. Prog.*, 21: A299, 1992.
50. SALVÁN MC, YASELI MRM(2013) A New Route for the Prebiotic Synthesis of Nucleobases and Hydantoins in Water/Ice Solutions Involving the Photochemistry of Acetylene, *Chemistry Europe*.
51. SANCHEZ RA, FERRIS JP, ORGEL LE(1966) Conditions for purine synthesis: did prebiotic synthesis occur at low temperature? *Science*,153: 72-3
52. SANCHEZ RA, FERRIS JP, ORGEL LE(1986) Studies in prebiotic synthesis. IV, The conversion of 4-aminoimidazole-5-carbonitrile derivatives to uracil. *J. Mol. Biol.*,38: 121-8
53. SCHNEIDER ED, KAY JJ(1994) Life as a Manifestation of the Second Law of Thermodynamics, *Mathematical and Computer Modelling*, 19: 25-48
54. SEGRÉ D, BEN-ELI D, DEAMER DW, LANCET D(2001) The Lipid World. *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*. 31:119–145
55. SOARES BM, AGUILAR AM, SILVA ER, COUTINHO-NETO MD, HAMLEY IW, REZA M, RUOKOLAINEN J, ALVES WA(2017) Chiral organocatalysts based on lipopeptide micelles for aldol reactions in water. *Phys.Chem.Chem.Phys*. 19: 1181-1189
56. SOUZA MT, SILVA MD, CARVALHO, R.(2010) Revisão integrativa: o que é e como fazer? *Einstein* 8:102-106
57. STEER BIA, SMITH CPA(2017) Prebiotic synthesis of 2-deoxy-D-ribose from interstellar building blocks promoted by amino esters or amino nitriles. *Chemical Communications*, 53:10362–10365
58. SUGA H, TSUKIJI S, PATTNAIK SB(2003) An alcohol dehydrogenase ribozyme. *Nat. Struct. Biol.* 10: 713–717.

59. WÄCHTERSHAÜSER G (1988) Before enzymes and templates: theory of surface metabolism. *Microbiol. Rev.* 52: 452-84
60. WHITE HB(1976) Coenzymes as fossils of an earlier metabolic state. *J. Mol. Evol.* 7: 101–104
61. WILDE SA, VALLEY JW, PECK WH, GRAHAM CM(2001) Evidence from detrital zircons for the existence of continental crust and oceans on the Earth 4.4 Gyr ago. *Nature.* 409
62. ZAHER HS, UNRAU PJ (2007) Selection of an improved RNA polymerase ribozyme with superior extension and fidelity. *RNA.* 13:1017–1026