

Adsorción y polimerización de aminoácidos en superficies de minerales. Simulaciones computacionales de procesos prebióticos

Mariona Sodupe, Albert Rimola, Piero Ugliengo

Resumen: Un proceso importante en química prebiótica es la selección y ensamblaje de las biomoléculas elementales para formar las macromoléculas esenciales de la vida. En 1949, el biofísico J. D. Bernal sugirió que las superficies de minerales podrían haber promovido la polimerización de biomoléculas ya que pueden adsorber, inmovilizar y proteger los biomonomeros, y catalizar la reacción de condensación, debido a la presencia de centros activos en la superficie. A pesar de las evidencias experimentales que apoyan la hipótesis de J. D. Bernal se conoce muy poco sobre el mecanismo de estas reacciones en las superficies de estos materiales. Este artículo muestra nuestros estudios computacionales sobre la adsorción y polimerización de aminoácidos en superficies silíceas.

Palabras clave: Química prebiótica, polimerización aminoácidos, catálisis, superficies minerales, química computacional.

Abstract: An important step in prebiotic chemistry is how the elementary biomolecules were selected and assembled into the essential macromolecules of life. In 1949, biophysicist J. D. Bernal suggested that mineral surfaces may have promoted the polymerization of biomolecules since they can adsorb, immobilize and protect the biomonomers and catalyze the condensation reaction due to the surface active sites. Despite the experimental evidences supporting Bernal's hypothesis, little is known on the reaction mechanisms at the surface of these materials. This article reviews our computational studies on the adsorption and polymerization of aminoacids on silica based materials.

Keywords: Prebiotic chemistry, aminoacids polymerization; catalysis; mineral surfaces; computational chemistry.

Introducción

Una de las cuestiones más enigmáticas en el proceso de aparición de la vida en la Tierra, hace ahora unos 3500 millones de años,¹ es cómo se formaron las macromoléculas esenciales de la vida. En el contexto de la Teoría de la Evolución Química, la Química Prebiótica se ocupa de esclarecer los procesos químicos elementales que tuvieron lugar, y cubre varias etapas según el grado de complejidad de las entidades implicadas: i) síntesis de las unidades estructurales básicas (biomonómeros), en unas condiciones compatibles con las de la Tierra primitiva, ii) formación de biopolímeros y iii) emergencia de arquitecturas supramoleculares. La comprensión de estos procesos implica un enfoque interdisciplinar en el que la química, la geología, la catálisis de los minerales y los efectos de las radiaciones tienen un papel clave.²

Se han propuesto diferentes escenarios para la síntesis abiótica de moléculas biológicas relevantes a partir de com-

puestos químicos inorgánicos. La atmósfera primitiva,^{3,4} el espacio interestelar,⁵⁻⁷ o las fuentes hidrotermales en el fondo marino⁸ han mostrado ser entornos eficientes para la producción de moléculas prebióticas relevantes. Desde el experimento pionero de S. Miller, en 1953,³ en el que se recreó una versión de la sopa primordial en el laboratorio y se demostró que era posible obtener algunos de los aminoácidos necesarios para la vida, a partir de una mezcla de gases reductora (CH₄, NH₃, H₂ y vapor de H₂O) sometida a descargas eléctricas, diversos estudios han mostrado que es posible sintetizar la mayor parte de las biomoléculas estructurales básicas y otras moléculas orgánicas en diversas condiciones. Estos estudios incluyen experimentos con diferentes mezclas de gases,^{4, 9-11} radiación ultravioleta y análogos de partículas de hielo interestelares,^{5,6} y minerales.^{8,12,13}

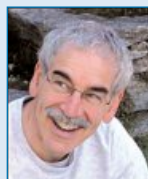
La formación de biopolímeros, como las proteínas o el ADN, es un proceso más complejo que implica la selección de los biomonomeros constituyentes, su concentración y su autoensamblaje, mediante una reacción de condensación en la que se libera una molécula de agua.¹⁴ Esta reacción es termodinámicamente desfavorable en disolución acuosa y por tanto, la hidrólisis de los polímeros, y no su formación, es el proceso predominante en agua. Una propuesta atractiva es la que realizó el biofísico J. D. Bernal en el año 1949,¹⁵ cuando sugirió que las superficies de los minerales, materiales ubicuos, podrían haber jugado un papel clave en la síntesis de los biopolímeros ya que, por un lado, proporcionan centros de adsorción que permiten inmovilizar, proteger y concentrar los biomonomeros y, por otro, presentan centros activos que podrían catalizar la reacción de condensación. A. G. Cairns Smith dio un paso más al introducir el concepto de genes cristalinos y sugerir que los oligómeros formados y adheridos a la superficie de los minerales podrían haber actuado como un molde para la síntesis de nuevas biomo-



M. Sodupe¹



A. Rimola¹



P. Ugliengo²

¹ Departamento de Química, Universidad Autónoma de Barcelona, Bellaterra 08193, España.

² Dipartimento di Chimica IFM and NIS. Centre of Excellence, Via P. Giuria 7, University of Torino, 10125 Torino, Italy.

C-e: Mariona.Sodupe@uab.cat

Recibido: 09/09/2010. Aceptado: 28/09/2010.

léculas, proporcionando así la base para el desarrollo de un mecanismo genético basado en el carbono.^{16,17} La propuesta de J. D. Bernal, hace ahora más de 50 años y bastante especulativa en su momento, ha sido desarrollada por diferentes grupos de investigación que han mostrado que, ciertamente, las superficies de minerales pueden promover la formación de biopolímeros.¹⁸ Así, por ejemplo, Lahav y colaboradores descubrieron en 1976 que los aminoácidos pueden concentrarse y polimerizar en entornos arcillosos fluctuantes.^{19,20} Estas reacciones ocurren cuando una solución de aminoácidos se evapora en presencia de arcillas, una situación probable en la era prebiótica en la que tenían lugar ciclos de calentamiento y evaporación. Más recientemente, los experimentos del químico J. P. Ferris mostraron que la montmorillonita cataliza la formación de oligómeros de ARN.^{21,22} Asimismo L. E. Orgel consiguió inducir la formación de cadenas proteicas de hasta doce monómeros, en presencia de varios minerales.^{23,24} Orgel, además, ha desarrollado la teoría de la “polimerización en las rocas” que establece que la afinidad del oligómero formado por la superficie aumenta con su longitud, de tal forma que éstos podrían haberse ido alargando recubriendo la superficie del mineral.²⁵

A pesar de las evidencias experimentales sobre la polimerización de biomoléculas en superficies de sílice, arcillas y alúmina, se conoce muy poco sobre el mecanismo de estas reacciones en las superficies de estos materiales. Los experimentos realizados se basan esencialmente en la detección de oligómeros mediante técnicas analíticas estándar, siendo pocos los estudios que adoptan técnicas espectroscópicas para caracterizar los procesos de adsorción y polimerización. En este contexto, los estudios de química cuántica pueden ser muy útiles, puesto que pueden aportar información a nivel molecular sobre el mecanismo de estas reacciones. En este artículo se mostrarán algunos de los estudios que hemos realizado recientemente en este campo. En primer lugar, se mostrará el estudio realizado sobre la adsorción de 15 aminoácidos en una superficie puramente silicea y posteriormente, el estudio de la polimerización de aminoácidos en una superficie de feldespato, uno de los minerales más abundantes en la corteza terrestre.

Marco computacional

El estudio de la polimerización de biomoléculas en superficies de minerales requiere una buena descripción del proceso de adsorción de los biomonomeros y de su reacción de condensación. Así pues, la modelización de estos procesos implica necesariamente el uso de métodos de la mecánica cuántica. En este contexto, los métodos correlacionados basados en la expansión de la función de onda, como los perturbacionales Møller-Plesset (MPn) o los basados en la teoría Coupled Cluster (CCSD(T)), son los métodos a elegir cuando se requiere una alta precisión.²⁶ Sin embargo, debido a su coste computacional, la aplicabilidad de estos métodos se encuentra limitada por el tamaño del sistema a estudiar, de forma que, por ejemplo, la simulación de la síntesis prebiótica de biopolímeros en superficies de minerales sólo puede realizarse considerando modelos muy sencillos. Desde finales de los 90, los métodos basados en la teoría

del funcional de la densidad (DFT), y no en la función de onda, se han convertido en una alternativa computacional más barata, a la vez que efectiva ya que logran una precisión razonable. No obstante, tanto los funcionales de densidad con correcciones de gradiente (p. ej. PBE, PW91, BLYP), como los métodos híbridos que incorporan una fracción de intercambio Hartree-Fock exacto en el funcional (p. ej. B3LYP), aún proporcionado resultados razonablemente buenos para la reactividad química, no describen correctamente las fuerzas de dispersión de London, las cuales son esenciales en el proceso de adsorción de biomoléculas en superficies minerales. Una primera estimación de estas fuerzas de dispersión puede realizarse mediante la corrección recientemente propuesta por S. Grimme.^{27,28} Cuando esta corrección para la dispersión (D) se añade a un funcional concreto, p. ej. B3LYP, se obtiene el método B3LYP-D, el cual no altera la precisión original del funcional B3LYP para interacciones de corto alcance (rotura/formación de enlaces), a la vez que mejora enormemente la cola de largo alcance de la interacción, dominada por las fuerzas de London.

Además del nivel de cálculo usado en las simulaciones computacionales, es importante también seleccionar un buen modelo del sistema a estudiar. En particular, debe escogerse un modelo que permita simular correctamente los efectos catalíticos que ejercen los centros activos presentes en la superficie. Básicamente, se dispone de dos estrategias: i) la utilización de condiciones periódicas de contorno en dos dimensiones para simular una superficie infinita bidimensional 2D, cuya celda elemental contenga los centros activos y ii) la selección de un subconjunto de átomos extraídos del modelo anterior, que sea lo suficientemente grande y contenga los centros activos. El enfoque i) es el más natural para tratar una superficie cristalina y desde hace tiempo se han ido desarrollando códigos informáticos que permiten realizar cálculos periódicos e introducir de forma adecuada los efectos electrostáticos de largo alcance debidos a la naturaleza infinita de la superficie cristalina, ya sea expresando la función de onda en términos de ondas planas²⁹ o mediante orbitales de tipo gaussiano localizados.³⁰ Ambos enfoques tienen sus pros y contras.³¹ La principal limitación del enfoque i) es la escasez de métodos mecano-cuánticos que se pueden utilizar para describir un sistema infinito. De hecho, la mayoría de los códigos informáticos basados en condiciones periódicas de contorno están restringidos a métodos DFT. Por otra parte, los programas basados en ondas planas no suelen incluir los funcionales híbridos, más precisos, a diferencia de los programas que utilizan un conjunto de funciones de base de tipo gaussiano localizados. Otra desventaja técnica del enfoque periódico es que la tecnología para localizar y caracterizar estados de transición, un aspecto esencial para la determinación de barreras de energía de reacción, está mucho menos desarrollada que para sistemas moleculares. A pesar de los progresos realizados recientemente en esta dirección,^{32,33} los algoritmos desarrollados son computacionalmente menos eficientes que los codificados en programas que tratan sistemas moleculares. El enfoque ii) no sufre las desventajas anteriores puesto que la naturaleza infinita del sistema se reduce a un “clúster finito” que puede tratarse con una gran variedad de programas moleculares cuánticos y, por tanto, se pueden

estudiar reacciones complejas caracterizando completamente los mínimos y estructuras de transición de la superficie de energía potencial.³⁴ Asimismo, este enfoque presenta la ventaja de que el nivel de teoría que se puede utilizar no está limitado a los métodos DFT de modo que, si el tamaño del clúster lo permite, incluso se podrían realizar cálculos CCSD(T) más precisos. La aproximación de tipo clúster, sin embargo, requiere cortar los enlaces covalentes/iónicos del sistema infinito saturándolos con átomos terminales adecuados, lo que conlleva las siguientes desventajas: se interrumpe la transferencia de carga, el clúster seleccionado suele presentar una mayor flexibilidad que la del sistema original y se omiten los efectos de largo alcance. Estas desventajas pueden minimizarse seleccionando un clúster suficientemente grande, que garantice que las características químicas de los centros activos sean las mismas que las del sistema infinito original. En algunos casos, ello puede implicar que el tamaño del clúster sea prohibitivamente grande, reduciendo las ventajas, mencionadas anteriormente, de usar un código informático molecular. Una posible solución es adoptar un método híbrido, como el ONIOM2 propuesto por Morokuma y colaboradores,³⁵ en el que se definen dos regiones: una cerca del centro activo que se trata mediante el método de cálculo deseado, de mayor precisión, y otra circundante que se trata a un nivel de cálculo inferior (por ejemplo, semiempírico o incluso mecánica molecular). Este enfoque permite estudiar reacciones complejas como las aquí consideradas con una precisión adecuada y a un coste computacional asumible con las infraestructuras actuales disponibles. Teniendo las limitaciones de las diferentes aproximaciones existentes (modelos y nivel de cálculo) para simular estos sistemas, a menudo es conveniente abordar el problema utilizando distintos enfoques que permitan calibrar la fiabilidad de los modelos y nivel de cálculo utilizados.

Adsorción de aminoácidos

En la secuencia de eventos que condujeron a la aparición de la vida, tras la emergencia de las unidades biomoleculares básicas se produjo su polimerización. Estas unidades estructurales básicas deben concentrarse previamente para facilitar las reacciones de condensación. La hipótesis de Bernal aboga por el papel especial de los minerales en estos procesos puesto que, además de omnipresentes, son capaces de adsorber, capturar y concentrar estos biomoléculas. Así pues, los estudios de adsorción de estas moléculas (aminoácidos, nucleobases, etc.) en superficies de minerales, especialmente en aquellas que muy probablemente estaban presentes en la Tierra primitiva, (óxidos, silicatos o sulfuros), son de gran relevancia puesto que pueden ofrecer datos estructurales y energéticos cuantitativos en la etapa previa a la polimerización. Recientemente, ha aparecido un excelente artículo de revisión de J. F. Lambert¹⁴ sobre la adsorción y polimerización de aminoácidos en superficies de minerales, en el que se recogen los estudios de adsorción realizados en minerales óxidos tanto en disolución acuosa como en fase gas. Los procesos de adsorción en disolución acuosa son ciertamente los más relevantes en el campo de la química prebiótica. A pesar de ello, los estudios de la deposición

directa en fase gas son también de gran importancia, ya que proporcionan información sobre el mecanismo de interacción de la biomolécula con la superficie, evidenciando los modos de adsorción preferidos. Asimismo, en los últimos años, y gracias a los avances en modelización molecular, se han publicado diversos trabajos sobre la adsorción de aminoácidos (fundamentalmente glicina) en diversas superficies.³⁶⁻⁴¹ La diversidad de estos estudios no permite analizar de forma sistemática la afinidad de los diferentes aminoácidos por una superficie, un aspecto crucial en la selección de aminoácidos de una mezcla. En este contexto, y con el fin de estudiar qué aminoácidos son los que interaccionan más eficientemente con una superficie de sílice moderadamente hidroxilada, hemos analizado el proceso de adsorción de 15 aminoácidos en la superficie (001) de la edingtonita, cuya densidad de silanoles (grupos Si-OH) es 2.2 OH/nm². Se han realizado tanto cálculos periódicos (B3LYP/6-311G(d,p) como de tipo clúster utilizando la estrategia ONIOM2, combinando los métodos B3LYP/6-311++G(d,p) para la región que contiene los centros activos y MNDO para el resto del sistema.³⁷ Esta estrategia se ha mostrado muy efectiva para sistemas derivados de la sílice⁴² (véase la Figura 1 para los modelos de superficie).

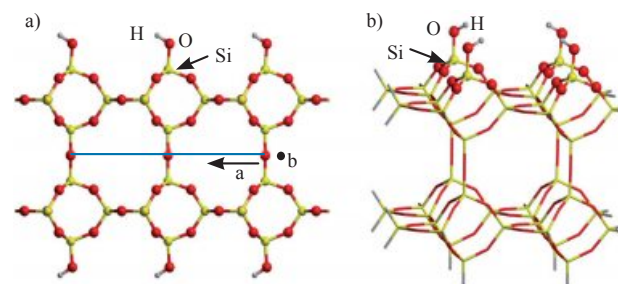


Figura 1. Modelos de superficie utilizados a) periódico (en azul se indica la dimensión de *a* en la celda unidad) y b) cluster (los átomos representados por esferas son los que se han tratado a nivel DFT en el cálculo ONIOM2).

Para cada aminoácido se han explorado distintos modos de adsorción y en todos los casos se ha observado que, en el aducto más estable, el grupo carboxílico interacciona mediante dos enlaces de hidrógeno Si-OH...O=C con dos silanoles de la superficie, uno de los cuales actúa además como aceptor en un enlace de hidrógeno con el grupo OH del grupo carboxílico. Los dos enlaces de hidrógeno del grupo carboxílico con el mismo silanol actúan de forma cooperativa lo que confiere estabilidad al aducto. Este enlace de hidrógeno cooperativo con el grupo carboxílico ha sido observado también en el sistema glicina-agua, mediante espectroscopia de microondas.⁴³ La Figura 2 muestra la estructura más estable de la glicina adsorbida, así como el espectro IR simulado, el cual se encuentra en muy buen acuerdo con el determinado experimentalmente, especialmente el desplazamiento batocrómico sufrido por el grupo C=O cuando éste entra en contacto con los silanoles superficiales.^{36,38}

Los otros aminoácidos, exceptuando la alanina y la fenilalanina, presentan además enlaces de hidrógeno entre

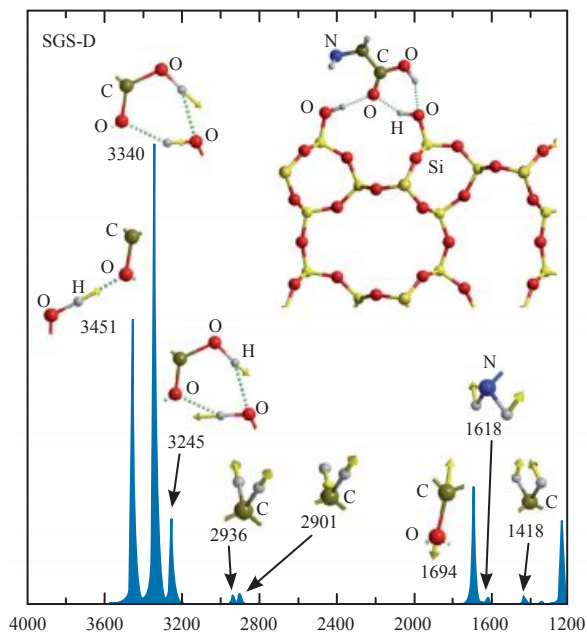


Figura 2. Estructura más estable de la glicina adsorbida en la superficie (001) de la edingtonita y espectro IR simulado (cm^{-1}).

los grupos funcionales de la cadena lateral y los silanoles de la superficie. Estas interacciones varían en función de la naturaleza química de la cadena lateral. Así, por ejemplo, la serina adsorbida muestra un enlace de hidrógeno $\text{Si-OH}\cdots\text{OH}$; el ácido glutámico establece un nuevo enlace cooperativo ($\text{Si-OH}\cdots\text{O}=\text{C}$ y $\text{OH}\cdots\text{O}(\text{H})\text{Si}$) con el COOH de la cadena lateral y la lisina presenta un enlace $\text{Si-OH}\cdots\text{NH}_2$.

Tabla 1. Energías de adsorción (ΔH_{298} , ΔG_{298}) en kcal mol^{-1} . $\Delta G_{298} + D$ incluye la corrección de dispersión de Grimme. Los valores en paréntesis corresponden a los resultados obtenidos con el modelo periódico.

	ΔH_{298}	ΔG_{298}	$\Delta G_{298} + D$
Gly	-9,7(-10,4)	4,4	-3,1
Ala	-9,2	4,5	-1,8
Phe	-7,2	8,6	-1,2
Met	-11,3	6,5	-4,4
Cys	-7,9	8,5	-2,6
Ser	-9,3(-14,1)	6,0	-4,9
Thr	-11,6	4,6	-4,6
Tyr	-13,3	5,2	-7,0
Asn	-13,7	3,6	-7,5
Gln	-15,0	3,4	-8,0
Asp	-14,3	3,8	-7,7
Glu	-15,9(-17,5)	1,8	-8,6
His	-13,4	3,3	-8,3
Lys	-15,4(-18,8)	1,7	-8,9
Arg	-15,1	2,8	-9,8

La Tabla 1 resume las energías de interacción calculadas sin (ΔH_{298} , ΔG_{298}) y con ($\Delta G_{298} + D$) la corrección de dispersión de Grimme, utilizando el modelo de clúster y la estrategia ONIOM2. Para algunos sistemas, sin embargo, se han realizado también cálculos periódicos observándose que en general las entalpías de adsorción son sistemáticamente más negativas, lo que parece indicar que los efectos de largo alcance son ligeramente estabilizantes. Los valores de ΔG_{298} , sin incluir el término de dispersión, son todos positivos, debido al término entrópico desfavorable. Sin embargo, cuando se incluye la corrección de dispersión, todas las energías de Gibbs de adsorción son negativas, mostrando que estas interacciones son esenciales para que la adsorción en la superficie de sílice tenga lugar.

Respecto a la afinidad relativa de los distintos aminoácidos, puede observarse que aquellos que presentan una mayor afinidad con la superficie son los que contienen grupos básicos en su cadena lateral, seguidos de los que contienen grupos ácidos y grupos amidas. Los aminoácidos polares que contienen grupos OH y S en la cadena lateral y los no polares presentan energías de adsorción inferiores. Ello se debe a que los primeros presentan grupos funcionales que dan lugar a nuevos enlaces de hidrógeno. Asimismo, en algunos casos la longitud de la cadena lateral confiere una mayor flexibilidad al aminoácido, permitiéndole optimizar las interacciones con los silanoles superficiales y dando lugar a una mayor estabilización por dispersión. Por otra parte, se ha observado que las energías de adsorción calculadas muestran una buena correlación con el índice hidropático,⁴⁴ obtenido a partir de datos experimentales y que refleja el carácter hidrofóbico o hidrofílico de los aminoácidos naturales (véase Figura 3).

En resumen, la afinidad de un aminoácido por una superficie de sílice moderadamente hidroxilada viene determinada por interacciones de enlace de hidrógeno y por fuerzas de dispersión.³⁷ Las primeras tienen un efecto estructural de orientación que determina el modo de interacción del aminoácido con la superficie, mientras que las segundas contribuyen al proceso de adsorción favoreciéndolo de forma significativa, especialmente en los aminoácidos aromáticos y en los que contienen cadenas laterales largas. La afinidad relativa de los distintos aminoácidos es el resultado de un balance entre estos dos tipos de interacciones. Cuanto mayor es el número

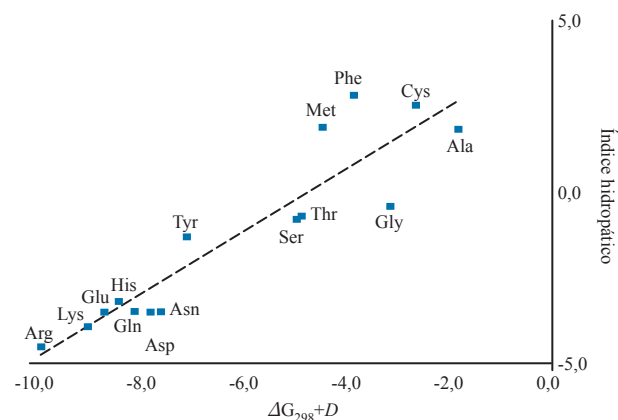


Figura 3. Energías de adsorción final ($\Delta G_{298} + D$, en kcal mol^{-1}) vs índice hidropático de los aminoácidos.

de enlaces de hidrógeno que se establecen con los silanoles de la superficie y mayor el número de grupos que presentan interacciones dispersivas con los siloxanos superficiales mayor es su afinidad. Las tendencias obtenidas para esta superficie de edingtonita, con una densidad de silanoles de 2.2 OH nm^{-2} , es muy probable que se mantengan para superficies más hidroxiladas. Sin embargo, las superficies pretratadas a altas T, con una densidad de silanoles inferior, es de esperar que favorezcan la adsorción de aminoácidos hidrofóbicos.

Polimerización de aminoácidos

La formación del enlace peptídico entre dos aminoácidos implica una reacción de condensación en la que se libera una molécula de agua. Este proceso está desfavorecido termodinámicamente en agua. Por ejemplo, la energía de Gibbs de la reacción de condensación de dos glicinas en disolución acuosa es $\Delta G_{310} \approx +4 \text{ kcal mol}^{-1}$.⁴⁵ Por otra parte, la energía de Gibbs de activación calculada para esta reacción es aproximadamente 50 kcal mol^{-1} en fase gas⁴⁶ por lo que también está desfavorecida cinéticamente. Según la hipótesis de Bernal,¹⁵ sin embargo, este proceso podría tener lugar en la superficie de un mineral, puesto que la adsorción de los biopolímeros formados podría protegerlos de la hidrólisis. Asimismo, los centros activos de la superficie podrían catalizar el proceso de condensación. Así pues, y con el fin de profundizar sobre el papel de una superficie en la formación del enlace peptídico, se estudió mediante métodos de la mecánica cuántica el proceso de condensación de tres moléculas de glicina en una superficie de feldespato, uno de los minerales más abundantes en la corteza terrestre y que algunos autores han sugerido que podría ser relevante en la biopolimerización.⁴⁷ Este material contiene cationes de K^+ que compensan la carga negativa generada por la sustitución de un Si por un Al. Al hidratarse, los cationes de la superficie pueden intercambiarse por protones dando lugar a centros de Brønsted (Si-O(H)-Al) y de Lewis (Al tricordinados) cercanos entre sí (véase Figura 4), lo que podría permitir una acción sinérgica entre los dos centros.⁴⁶ Debe mencionarse que este modelo sólo simula una de las muchas situaciones posibles. La exploración de la superficie de potencial se realizó utilizando la estrategia ONIOM2,³⁵ combinando los métodos B3LYP/6-31+G(d,p) y MNDO. Los valores de energía se obtuvieron a partir de cálculos puntuales B3LYP/6-31+G(d,p) a las geometrías optimizadas ONIOM2 y añadiendo la corrección de dispersión de Grimme.²⁷

Debido a la complejidad del problema y con el fin de analizar en profundidad cuál es el papel de cada uno de los tipos de centro activos presentes en la superficie, en primer lugar se analizó la función de los centros de Brønsted y de Lewis por separado, utilizando modelos de superficie bien diseñados y, posteriormente, se consideró la superficie de feldespato (sanidina), con los dos centros presentes y cercanos entre sí.⁴⁶ Los resultados obtenidos mostraron que un centro de Lewis reduce la barrera energética de formación del enlace peptídico de 50 kcal mol^{-1} en fase gas a 41 kcal mol^{-1} en la superficie, es decir, la coordinación del O del grupo carboxílico al centro de Lewis activa el

ataque nucleofílico pero no lo suficiente como para que la condensación se produzca con facilidad. El centro de Brønsted aislado, sin embargo, reduce drásticamente la barrera energética hasta 18 kcal mol^{-1} . En este caso el complejo pre-reactivo es poco estable, es decir, la interacción de la glicina con el centro de Brønsted a través del grupo carboxílico no es lo suficientemente fuerte como para evitar que el agua desplace la glicina impidiendo la catálisis. Sin embargo, este complejo pre-reactivo puede estabilizarse mucho en la superficie de feldespato debido a la interacción simultánea de la molécula de glicina con los dos centros activos. El perfil de energía de Gibbs y las estructuras de los puntos estacionarios localizados se muestran en la Figura 5. Puede observarse que en el complejo pre-reactivo, S-Gly, la molécula de glicina interacciona con el centro de Lewis a través del grupo amino, mientras que el centro de Brønsted establece un enlace de hidrógeno con el grupo COOH. La condensación de la glicina adsorbida con una segunda molécula de aminoácido implica tres pasos simultáneos: i) el ataque nucleofílico del N amino de la glicina al carbono del grupo carboxilo de la glicina adsorbida; ii) una transferencia protónica del centro de Brønsted al grupo OH de la glicina adsorbida y iii) una transferencia protónica del grupo amino entrante hacia un átomo de oxígeno superficial. Es decir, la transferencia protónica del grupo amino de una glicina al grupo OH de la otra, no se produce directamente como en fase gas, o a través de moléculas de agua como ocurriría en disolución, sino a través de la superficie, en una doble

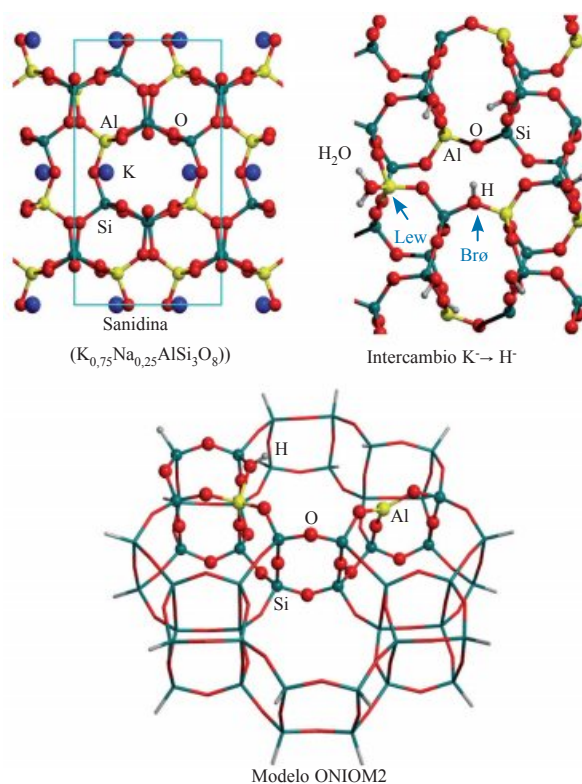


Figura 4. Superficie de feldespato (sanidina), antes y después del intercambio de cationes por H^+ , y modelo de clúster utilizado en los cálculos ONIOM2 (en azul se indica la celda unidad y las esferas/barras representan zonas de nivel de teoría alto/bajo).

transferencia protónica. Este proceso transcurre a través de una estructura de transición, TS1, que presenta un anillo de 8 miembros, poco tensionado lo que reduce de forma significativa la barrera de la reacción a 9 kcal mol⁻¹, a nivel B3LYP-D. En este mecanismo el centro de Lewis adsorbe fuertemente la glicina a la superficie, mientras que el centro de Brønsted permite una catálisis eficiente del proceso de condensación. El dímero formado sigue adherido a la superficie, S-GlyGly, y debido a su mayor afinidad la energía de Gibbs de reacción ($\Delta_r G_{298} + D$) es de -11 kcal mol⁻¹, es decir, el proceso resulta ser exergónico. Por lo tanto, la superficie mineral estabiliza no sólo la estructura de transición sino también el producto de la reacción, favoreciendo el proceso tanto cinética como termodinámicamente.

Un punto importante a considerar ahora es: ¿puede el péptido formado en la superficie, S-GlyGly, experimentar más reacciones de condensación con otros aminoácidos entrantes para seguir alargándose? La segunda parte del perfil energético se centra en este aspecto.⁴⁸ La reacción de una tercera molécula de glicina con el dímero procede de manera similar a la primera condensación, es decir, se forma un estado de transición con un anillo de ocho miembros, debido a la doble transferencia protónica y a la formación del enlace C-N (TS2). Las energías de este segundo proceso dan como resultado una energía de Gibbs de activación, $\Delta G_{298}^\ddagger + D$, de 14 kcal mol⁻¹ y una energía de reacción, $\Delta_r G_{298} + D$, de -11 kcal mol⁻¹ respecto a S-GlyGly, es decir, la reacción de condensación continúa estando favorecida en presencia de la superficie de feldespato. Este hecho sugiere que la condensación de aminoácidos en una superficie como la aquí considerada puede suceder de forma repetida si la superficie presenta suficientes centros de Brønsted, permitiendo así la elongación sucesiva del péptido. Asimismo, como los valores de $\Delta_r G_{298} + D$ son cada vez más negativos, los nuevos péptidos formados se encuentran cada vez más adheridos a la superficie en cada paso de la elongación. Por otra parte, simulaciones computacionales del proceso de hidrólisis de S-GlyGly en presencia de moléculas de agua confirman que esta reacción tiene una barrera de activación superior a la de una posterior condensación, por lo que la polimerización sería el proceso predominante. Estos resultados están de acuerdo con la teoría de polimerización en las rocas

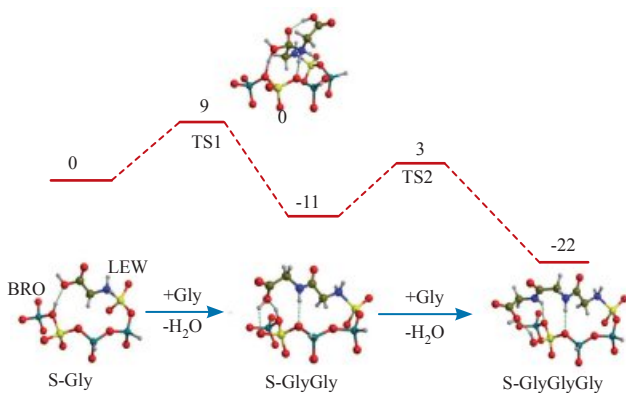


Figura 5. Perfil de energía (ΔG_{298}) a nivel B3LYP-D//ONIOM2. En kcal mol⁻¹.

de L. E. Orgel, que afirma que los oligómeros se pueden alargar indefinidamente mediante ciclos repetidos en las superficies minerales y que la afinidad de un oligómero por una superficie aumenta con su longitud, haciendo que la adsorción sea esencialmente irreversible para oligómeros suficientemente largos.^{24,25}

Conclusiones

Este artículo recoge los estudios computacionales realizados en nuestro grupo sobre la adsorción de aminoácidos en una superficie de sílice moderadamente hidroxilada y sobre el papel de los centros activos de feldespato en la polimerización de aminoácidos. Estos estudios proporcionan una visión molecular sobre procesos prebióticos relevantes. Básicamente, muestran que la adsorción de aminoácidos en superficies silíceas viene determinada por interacciones de enlace de hidrógeno y por fuerzas dispersivas. Asimismo, el estudio del mecanismo de polimerización de aminoácidos en una superficie de feldespato, con centros de Brønsted y de Lewis cercanos entre sí, muestra que éstos tienen un papel sinérgico en la catálisis de la reacción, es decir, el centro de Lewis enlaza fuertemente la glicina a la superficie, mientras que el centro Brønsted facilita el proceso de polimerización. Asimismo, se observa que la interacción entre la superficie y la biomolécula provoca que la reacción de condensación sea exergónica, favoreciendo así la polimerización y el posterior alargamiento del péptido.

Actualmente, los cálculos de química cuántica en modelos bien diseñados pueden ofrecer una comprensión fundamental sobre los aspectos moleculares implicados en la evolución química. A pesar de que el escenario es complejo puesto que los mecanismos pueden cambiar en función de la superficie o del entorno, los estudios realizados sobre estos sistemas empiezan a proporcionar claves importantes sobre la química de los aminoácidos en superficies, una química muy rica que no sólo es de interés en el campo de la química prebiótica sino también en otros campos como, por ejemplo, el de los biomateriales. Por último, es importante señalar que la interpretación de los resultados teóricos basados en modelos simplificados debe realizarse con precaución, teniendo en cuenta siempre las limitaciones de los modelos considerados y del nivel de cálculo utilizado en la simulación. Así, el objetivo principal para los próximos años es lograr una mejor descripción de estos sistemas complejos, mejorando los modelos de superficie e incluyendo el papel del entorno y de los efectos dinámicos.

Agradecimientos

Los autores agradecen la financiación recibida del Ministerio de Ciencia e Innovación (CTQ2008-06381), del Departament d'Innovació, Universitats i Empresa de la Generalitat de Catalunya (2009SGR-638), y del Ministerio dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (COFIN-2006, Prot. 200603233), así como las horas de cálculo concedidas por los centros de supercomputación CESCA y CINECA.

Referencias

- W. J. Schopf, *Science*, **1993**, *260*, 640–646.
- R. Hazen, *Genesis: The Scientific Quest for Life's Origins*, Joseph Henry Press, 2005.
- S. L. Miller, *Science*, **1953**, *117*, 528–529.
- S. L. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 2351–2666.
- M. P. Bernstein, J. P. Dworkin, S. A. Sandford, G. W. Cooper and L. J. Allamandola, *Nature*, **2002**, *416*, 401–403.
- G. M. Muñoz-Caro, U. J. Meierhenrich, W. A. Schutte, B. Barbier, A. A. Segovia, H. Rosenbauer, W. H.-P. Thiemann, A. Brack and J. M. Greenberg, *Nature*, **2002**, *416*, 403–406.
- M. Nuevo, G. Auger, D. Blatn and L. d'Hendecourt, *Orig. Life Evol. Biosph.*, **2008**, *38*, 37–56.
- C. Huber and G. Wächtershäuser, *Science*, **1998**, *281*, 670–672.
- H. J. Cleaves, J. H. Chalmers, A. Lazcano, S. L. Miller and J. L. Bada, *Orig. Life Evol. Biosph.*, **2008**, *38*, 105–115.
- S. Miyakawa, H. Yamanashi, K. Kobayashi, J. Cleaves and S. L. Miller, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2002**, *99*, 14628–14631.
- J. Oró, *Nature*, **1961**, *191*, 1193–1194.
- G. D. Cody, N. Z. Boctor, T. R. Filley, R. M. Hazen, J. H. Scott, A. Sharma and H. S. Y. Jr, *Science*, **2000**, *289*, 1337–1340.
- R. Saladino, V. Neri, C. Crestini, G. Costanzo, M. Graciotti and E. D. Mauro, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 15512–15518.
- J.-F. Lambert, *Orig. Life Evol. Biosph.*, **2008**, *38*, 211–242.
- J. D. Bernal, *Proc. Phys. Soc. B*, **1949**, *62*, 597–618.
- A. G. Cairns-Smith, *Genetic takeover and the mineral origin of life*, Cambridge University Press, 1982.
- A. G. Cairns-Smith, *Elements*, **2005**, *1*, 157–161.
- R. M. Hazen, *Am. Miner.*, **2006**, *91*, 1715–1729.
- N. Lahav and S. Chang, *J. Mol. Evol.*, **1976**, *8*, 357–380.
- N. Lahav, D. White and S. Chang, *Science*, **1978**, *201*, 67–69.
- J. P. Ferris, A. R. Hill-Jr, R. Liu and L. E. Orgel, *Nature*, **1996**, *381*, 59–61.
- J. P. Ferris, *Phil. Trans. R. Soc. B*, **2006**, *361*, 1777–1786.
- R. Liu and L. E. Orgel, *Orig. Life Evol. Biosph.*, **1998**, *28*, 245–257.
- L. E. Orgel, *Critical Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **2004**, *39*, 99–123.
- L. E. Orgel, *Orig. Life Evol. Biosph.*, **1998**, *28*, 227–234.
- C. D. Sherrill, *J. Chem. Phys.*, **2010**, *132*, 110902.
- S. Grimme, *J. Comp. Chem.*, **2006**, *27*, 1787–1799.
- S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich and H. Krieg, *J. Chem. Phys.*, **2010**, *132*, 154104.
- J. Hafner, *J. Comput. Chem.*, **2008**, *29*, 2044–2078.
- R. Dovesi, R. Orlando, B. Civalleri, C. Roetti, V. R. Saunders and C. M. Zicovich-Wilson, *Z. Kristallogr.*, **2005**, *220*, 571–573.
- S. Tosoni, C. Tuma, J. Sauer, B. Civalleri and P. Ugliengo, *J. Chem. Phys.*, **2007**, *127*, 154102–10.
- A. Rimola, C. M. Zicovich-Wilson, R. Dovesi and P. Ugliengo, *J. Chem. Theory Comp.*, **2010**, *6*, 1341–1350.
- G. Henkelman, B. P. Uberuaga and H. Jónsson, *J. Chem. Phys.*, **2000**, *113*, 9901–9904.
- J. Sauer, P. Ugliengo, E. Garrone and V. R. Saunders, *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 2095–2160.
- K. Morokuma, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2003**, *24*, 797–801.
- A. Rimola, M. Sodupe, S. Tosoni, B. Civalleri and P. Ugliengo, *Langmuir*, **2006**, *22*, 6593–6604.
- A. Rimola, M. Sodupe and P. Ugliengo, *J. Phys. Chem. C*, **2009**, *113*, 5741–5750.
- C. Lomenech, G. Bery, D. Costa, L. Stievano and J. F. Lambert, *ChemPhysChem*, **2005**, *6*, 1061–1070.
- D. Costa, C. Lomenech, M. Meng, L. Stievano and J. F. Lambert, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **2007**, *806*, 253–259.
- D. Costa, A. Tougeri, F. Tielens, C. Gervais, L. Stievano and J. F. Lambert, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 6360–6368.
- L. Stievano, L. Y. Paio, I. Lopes, M. Meng, D. Costa and J. F. Lambert, *Eur. J. Mineral.*, **2007**, *19*, 321–331.
- X. Solans-Monfort, M. Sodupe, V. Branchadell, J. Sauer, R. Orlando and P. Ugliengo, *J. Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, 3539–3545.
- J. L. Alonso, E. J. Cocinero, Alberto Lesarri, M. E. Sanz and J. C. López, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3471–3474.
- J. Kyte and R. F. Doolittle, *J. Mol. Biol.*, **1982**, *157*, 105–132.
- A. Brack, *Chem. Biodiv.*, **2007**, *4*, 665–679.
- A. Rimola, M. Sodupe and P. Ugliengo, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 8333–8344.
- J. V. Smith, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **1998**, *95*, 3370–3375.
- A. Rimola, P. Ugliengo and M. Sodupe, *Int. J. Mol. Sci.*, **2009**, *10*, 746–760.

IX Premios Investigación Lilly para alumnos de doctorado

3 premios de 1.500 € para los alumnos de doctorado de las Áreas de Química Orgánica, Farmacéutica y Analítica



15 de julio de 2011

Finaliza el plazo para la recepción de candidaturas.

23 de septiembre de 2011

Entrega de premios en las instalaciones de Lilly en Alcobendas (Madrid), con la conferencia de Steve V. Ley, BP Professor of Chemistry, Head of Organic Chemistry and Fellow of Trinity College at the University of Cambridge.

Bases de los premios y otros datos en www.lilly.es/investigacion-y-desarrollo

Eli Lilly es una compañía farmacéutica global con centros de investigación en EEUU y Europa, líder en el descubrimiento, desarrollo y comercialización de nuevos medicamentos. El centro de I+D en Alcobendas, dedicado a Química Médica, Orgánica y Analítica, a través del Comité Europeo para Relaciones Académicas (EUACC), se complace en convocar en España los IX Premios de Investigación para alumnos de doctorado.

Eli Lilly en Europa:

España: Alcobendas, www.lilly.es Reino Unido: Windlesham, www.lilly.co.uk Irlanda: Kinsale, www.lilly.ie

