



Química Pré-Biótica: Sobre a Origem das Moléculas Orgânicas na Terra

Maria Márcia Murta e Fabio Almeida Lopes

A compreensão da origem das moléculas orgânicas e, por conseguinte, da formação de biomoléculas complexas, é considerada um dos pilares necessários nas tentativas de se investigar a origem da vida. Neste artigo, serão apresentadas algumas das principais abordagens experimentais acerca dos prováveis mecanismos de síntese das moléculas orgânicas que constituem o alicerce das formas de vida atuais, como os aminoácidos, as bases nitrogenadas do ADN e os açúcares, a partir dos cenários propostos para a Terra primordial.

► evolução química, síntese pré-biótica, ácido cianídrico ◀

Recebido em 2/8/04, aceito em 4/11/05

26

O intenso trabalho experimental realizado por vários biólogos na primeira metade do século 20 culminou no desenvolvimento de uma nova disciplina, a Biologia Molecular. Etapa crucial desta investigação ocorreu em 1953, quando Watson e Crick propuseram a estrutura de dupla hélice para a molécula de ADN (ácido desoxirribonucléico), estabelecendo assim a base molecular para a hereditariedade. Uma molécula formada por duas fitas complementares explicaria sua capacidade de auto-replicação e, conseqüentemente, a reprodução dos caracteres hereditários.

Este evento, juntamente com os desenvolvimentos que se seguiram, estabeleceu o que se conhece como *dogma central da Biologia Molecular*: o ADN dirige sua própria replicação e transcrição, formando uma seqüência de ARN (ácido ribonucléico) complementar; a tradução do ARN na seqüência correspondente de aminoácidos garante a expressão

desses caracteres graças à síntese de proteínas.

Em 1970, em seu livro *O acaso e a necessidade*, Jacques Monod (1910-1976) fez uso da metáfora de “programa genético” para tratar as então recentes descobertas dos mecanismos de hereditariedade, para as quais ele, juntamente com François Jacob e seus alunos, tanto contribuíram.

Embora o esclarecimento da estrutura da molécula de ADN, associada à noção de programa genético, esteja na base da investigação da química pré-biótica, deve-se esclarecer que a pesquisa genética nos últimos anos modificou substancialmente o conceito de gene, como foi brilhantemente evidenciado por Evelyn Fox Keller no livro *O século do gene*.

Sob o prisma da origem da vida, o uso da noção de programa genético implica compreender o aparecimento do primeiro programa, buscando reproduzir em laboratório as supostas condições físico-químicas da Terra que

permitiram tal fato.

A investigação experimental do tema se baseia nas propostas desenvolvidas de forma independente pelo botânico russo Aleksandr Oparin (1894-1980) e pelo geneticista britânico John B.S. Haldane (1892-1964), que prevêem um processo gradual de desenvolvimento com três fases consecutivas: 1) síntese pré-biótica de moléculas orgânicas; 2) formação de agregados moleculares com um metabolismo primitivo; e 3) evolução para organismos com aparato bioquímico semelhante ao existente atualmente.

Serão tratadas neste artigo algumas das abordagens experimentais para se estudar a química pré-biótica, ou seja, a síntese de substâncias presentes em organismos vivos sob condições que poderiam ter levado à emergência da vida, inaugurada com o experimento clássico de Stanley Miller, em 1953. Antes, porém, é preciso retroceder no tempo até os primórdios do Planeta para entender as condições da pré-biogênese.

Cenários de um mundo pré-biótico

De acordo com os cálculos geológicos mais aceitos atualmente, a Terra se formou há cerca de 4,5 bilhões de

A origem da vida pode ser vista como um processo gradual de desenvolvimento com três fases consecutivas: 1) síntese pré-biótica de moléculas orgânicas; 2) formação de agregados moleculares com um metabolismo primitivo; e 3) evolução para organismos com aparato bioquímico semelhante ao existente atualmente

anos a partir de material estelar proveniente do Sol e, por algumas centenas de milhões de anos, ainda sofreu impacto de enormes meteoritos (Figura 1). Uma parte dos fósseis procarionóticos provém dos estromatólitos, rochas em que o carbonato de cálcio (CaCO_3) foi parcialmente substituído por silício, indicando que as formas de vida mais antigas conhecidas surgiram no Planeta há pelo menos 3,6 bilhões de anos. O tempo para o desenvolvimento da vida a partir da matéria inerte, após a diminuição do bombardeamento de corpos celestes, foi de aproximadamente 400 milhões de anos, relativamente rápido se considerarmos o significado da transição e a escala geológica de acontecimentos.

Não existe acordo sobre a constituição da atmosfera da Terra à época. O estudo das composições de nuvens de poeira estelar e de certos meteoritos ou, ainda, de gases presos em rochas antigas, fornece pistas que orientam as pesquisas. Com base nesses dados, as hipóteses estudadas focam-se na interação entre os elementos mais comuns - hidrogênio, carbono, oxigênio e nitrogênio -, agrupados em compostos simples, como amônia (NH_3), metano (CH_4), formaldeído (HCHO), vapor d'água, e ácido cianídrico (HCN), propondo atmosferas primitivas ora mais, ora menos redutoras, atingidas

por radiação ultravioleta proveniente do Sol.

A atividade vulcânica e o resfriamento do Planeta contribuíram para uma mudança da atmosfera original, acrescentando dióxido de carbono (CO_2) e dióxido de enxofre (SO_2) e diminuindo a concentração de CH_4 . Não se cogita a presença do gás oxigênio, cujas moléculas corrosivas surgiram como resultado do metabolismo dos seres vivos fotossintetizantes, que apareceram mais tarde, há cerca de 2,7 bilhões de anos. Estima-se que um acúmulo rápido de O_2 tenha ocorrido em torno de 2 bilhões de anos atrás, atribuído ao provável esgotamento dos reagentes passivos disponíveis e à proliferação de cianobactérias fotossintetizadoras.

Também consequência da queda na temperatura global, a liquefação da água e seu acúmulo sobre a crosta do Planeta na forma de oceanos, lagos e lagoas teria proporcionado um meio reacional adequado para a interação entre as entidades químicas, embora se considere este fato uma fraqueza da teoria, já que implica em altíssima diluição dos compostos orgânicos presentes. Os trabalhos de Gunter Wächtershäuser (1993) indicam que essa dificuldade pode ser contornada pela possibilidade de compostos orgânicos serem fixados em uma superfície

cristalina, como, por exemplo, os cristais catiônicos de pirita.

Ácido cianídrico e formaldeído podem ter sido as peças que começaram a se juntar na água para formar compostos mais elaborados, numa mistura aquosa e ligeiramente aquecida que, em razão dessas características, se convencionou chamar de "sopa primordial".

Apesar de grande parte das pesquisas e das teorias mais aceitas proporem a interação atmosfera-hidrosfera como provável local para a origem da vida, há indícios que corroboram outras teses. Uma delas aponta não a superfície, mas o fundo dos oceanos, na verdade as fissuras da crosta por onde o magma fervente invadia as massas de água, com suas condições extremas de temperatura e pressão, como o local do surgimento da vida.

Outro cenário alternativo é a vinda de insumos orgânicos de corpos interestelares. Quantidade significativa de matéria orgânica chegou ao Planeta pelo bombardeio sofrido do espaço. O estudo do meteorito de Murchinson, encontrado na Austrália em 1969, revelou a existência de compostos orgânicos que poderiam ter servido como precursores da vida, incluindo aminoácidos. Mais recentemente, a ALH84001, rocha originária de Marte, apresentou possíveis vestígios de seres vivos no planeta vermelho.

Nenhuma teoria exclui por completo as demais, sendo possível mais de uma ou mesmo todas terem concorrido com alguma parcela para a emergência dos seres vivos na Terra. A importância da questão reside não na certeza, mas na indicação dos pressupostos para a formulação de experimentos que pretendem refazer os primeiros passos da matéria rumo à vida.

Experimentos para sintetizar moléculas orgânicas em laboratório a partir do HCN

A origem das espécies, implícita no tema origem da vida, evidencia o potencial criativo inerente às formas de auto-organização que emergem da matéria, quando submetida às restrições impostas pelas condições encontradas no ambiente do planeta Terra. O mais curioso é toda essa diversidade

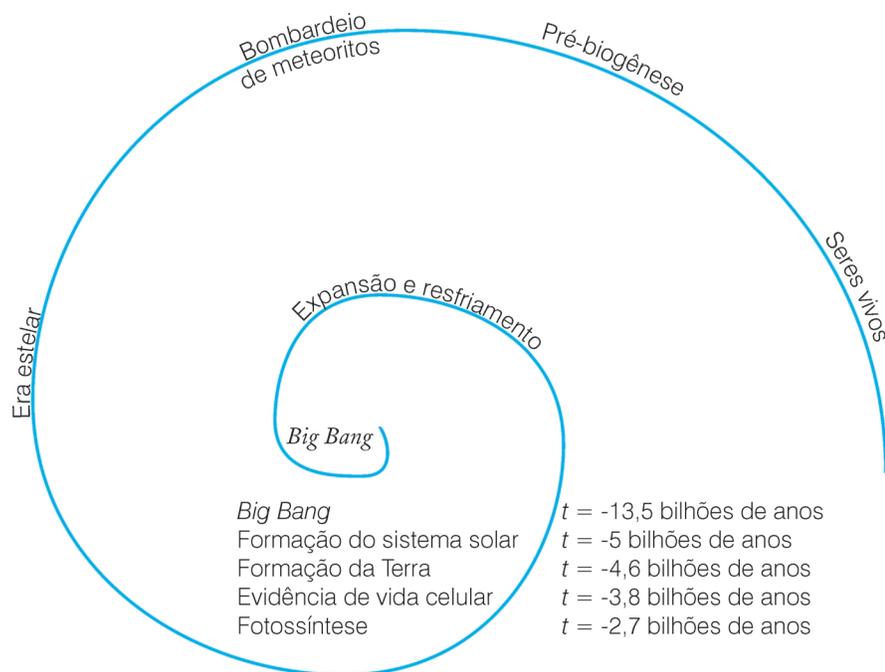


Figura 1: Evolução do universo até o surgimento da vida na Terra.

a nossa volta, quando vista no nível molecular, revelar a unidade existente entre todos os seres vivos.

Um grupo de 20 aminoácidos-padrão compreende os monômeros constituintes de todas as proteínas existentes nos sistemas vivos. As purinas e as pirimidinas, bases nitrogenadas, são os blocos construtores dos ácidos nucléicos (ADN e ARN) nos seres vivos atuais. O metabolismo dos açúcares proporciona fonte, acúmulo e troca de energia entre indivíduos de espécies distintas e o meio ambiente. A seguir, serão apresentadas diversas linhas de pesquisa pré-biótica experimental que estudaram a síntese dessas moléculas a partir do HCN.

1) HCN: Síntese e distribuição

James Ferris e colaboradores investigaram intensamente o possível papel dos compostos derivados do HCN na síntese pré-biótica. Os ciano-compostos encontram-se distribuídos em outros planetas do sistema solar: HCN em Júpiter; cianoacetileno, cianogênio e HCN em Titã, a maior lua de Saturno, bem como na cauda de cometas.

Tais fatos, juntamente com a facilidade com que o próprio HCN é sintetizado a partir da mistura de diferentes gases (Tabela 1), corroboram a suposição de que esses compostos estiveram presentes na Terra primitiva, sendo possíveis precursores sintéticos na formação tanto dos aminoácidos-padrão quanto das bases nitrogenadas dos ácidos nucléicos.

2) Síntese de aminoácidos

Em 1953, Stanley L. Miller, quando aluno de doutorado de Harold C. Urey,

tomando por base os pressupostos de Oparin e Haldane, deu início à química pré-biótica experimental. Num sistema fechado (Figura 2), injetou supostos componentes da atmosfera primordial: H_2O , NH_3 , CH_4 e H_2 . Esses gases foram submetidos a centelhas elétricas (para simular raios) e, a seguir, condensados. Após o prazo de uma semana, a 100°C , os produtos foram coletados e analisados, apresentando uma considerável concentração (em torno de 15%) de carbono na forma de compostos orgânicos, entre os quais alguns aminoácidos, em especial a glicina.

Diversos outros experimentos foram propostos utilizando condições pré-bióticas alternativas, modificando-se os reagentes, concentrações e fontes de energia, que resultaram na formação de aminoácidos, possivelmente via condensação do tipo Strecker (Esquema 1), indicando a elevada viabilidade de síntese dessas moléculas.

O experimento de Miller foi sem dúvida revolucionário, tanto pelo seu objetivo quanto por seus resultados. Porém, sem que isto afete seu valor histórico, foi também controverso. As condições propostas, em especial a composição da atmosfera, são objeto de críticas por seu caráter fortemente redutor. A fonte de energia mais aceita para a ocorrência das reações deixou de ser as descargas elétricas e passou à radiação ultravioleta, dada a ausência de uma camada protetora de ozônio. Por fim, a formação não enantiosseletiva dos produtos deixa em aberto a quiralidade dos aminoácidos-padrão presentes em todos os seres vivos já estudados.

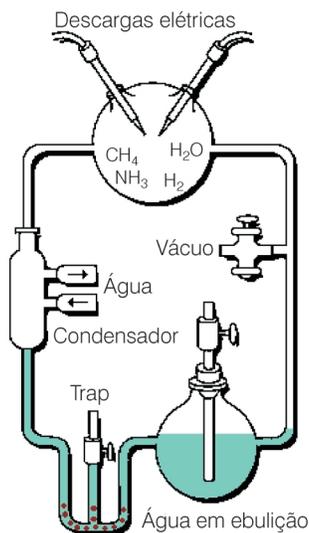


Figura 2: Experimento de Miller para a síntese de aminoácidos.

3) Síntese de purinas

Em 1960, foi publicado o primeiro experimento relativo à síntese pré-biótica de bases purínicas, a partir do HCN. Juan Oro mostrou que quando uma solução aquosa de cianeto de amônio (1-15 mol/L) era aquecida a 70°C por vários dias e, em seguida, submetida à hidrólise com HCl 6 mol/L, era possível isolar adenina e outras bases purínicas.

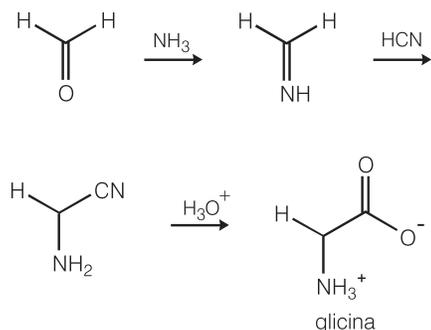
Mais tarde, Ferris e Hagan (1984) mostraram que esta síntese poderia estar baseada na formação do tetrâmero do HCN, a diaminomaleonitrila ou DAMN (3) (Esquema 2). Ao estudarem as etapas da oligomerização do HCN, encontraram que o tetrâmero era rapidamente formado a temperatura ambiente em solução aquosa de HCN com as concentrações variando na faixa 0,1-1,0 mol/L. Abaixo de 0,01 mol/L, a reação dominante é a hidrólise do HCN à formamida e posterior oxidação a ácido fórmico.

Tanto a iminoacetoneitrila (1), o dímero do HCN, quanto seu trímero (2) nunca foram isolados da solução de oligômeros obtida, embora o último possa ser sintetizado e estocado na forma de seu sal tosulado. O trímero 2 reage rapidamente com HCN para formar DAMN (3), que teve sua configuração *cis* confirmada por análise de difração por raios X, consistente com um momento de dipolo $\mu = 7,8 \text{ D}$.

Em seu trabalho original, Oro propôs que a adenina poderia ter sido for-

Tabela 1: Síntese de ciano compostos em fase gasosa (Ferris e Hagan Jr., 1984).

Mistura de gases	Fonte de energia	Produtos
$\text{CH}_4 + \text{NH}_3 + \text{H}_2 + \text{H}_2\text{O}$	descarga elétrica	HCN
$\text{CH}_4 + \text{N}_2$	descarga elétrica	HCN, $\text{HC}\equiv\text{C}-\text{CN}$ cianoacetileno
$\text{N}_2 + \text{C}_2\text{H}_2$	descarga elétrica	HCN, $\text{NC}-\text{CN}$ cianogênio
$\text{CO} + \text{N}_2 + \text{H}_2$	descarga elétrica	HCN
$\text{CO}_2 + \text{N}_2 + \text{H}_2$	descarga elétrica	NCO^-
$\text{CH}_4 + \text{NH}_3$	radiação UV	HCN
$\text{CO} + \text{NH}_3$	radiação UV	NH_4CNO



Esquema 1: Síntese de Strecker.

mada a partir da condensação do trímero do HCN (**2**) com formamida (**4**) (obtida da reação do HCN com NH_3). Estudos posteriores de Ferris e colaboradores mostraram que a velocidade de reação entre HCN e seu trímero (**2**) era muito maior que a velocidade da reação entre a formamida (**4**) e o trímero do HCN e propuseram o envolvimento da DAMN (**3**) na síntese da adenina (**6**) (Esquema 3). O estudo dessa reação mostrou como produto principal 4-aminoimidazol-5-carbonitrila (**5**, AICN), mais adenina e 4-aminoimidazol-5-carboxamida (**7**, AICA), formados apenas depois de um tempo mais longo de reação. Ainda, a síntese da guanina, a outra base purínica, pode ser alcançada a partir da reação de **5** com uréia, com rendimentos na faixa 5-10%.

4) Síntese de pirimidinas

O meteorito de Murchison apresentou uma quantidade significativa de bases pirimidínicas, na proporção de 1:5 em relação às bases purínicas, sugerindo que uma síntese eficiente dessas substâncias seria possível em condições potencialmente pré-bióticas. Duas rotas alternativas foram propostas para a investigação experimental da síntese da citosina. A primeira envolveu a reação de uma solução de cianato (obtido da hidrólise do cianoacetileno) 1,0 mol/L com uma solução de cianoacetileno 0,1 mol/L para produzir citosina, com aproximadamente 5% de rendimento, depois de aquecimento a 100 °C durante 24 horas (Esquema 4).

Do ponto de vista pré-biótico esta síntese não é completamente satisfatória, pois a rápida hidrólise de ambos, cianoacetileno e cianato, limitaria em demasia suas concentrações na

Terra primitiva. Mais recentemente, Robertson e Miller mostraram que a reação de cianoacetaldeído (obtido da hidratação do cianoacetileno) com uréia fornecia citosina com rendimentos na faixa 30-50%, diretamente proporcionais à concentração de uréia (Esquema 5).

5) Síntese de açúcares

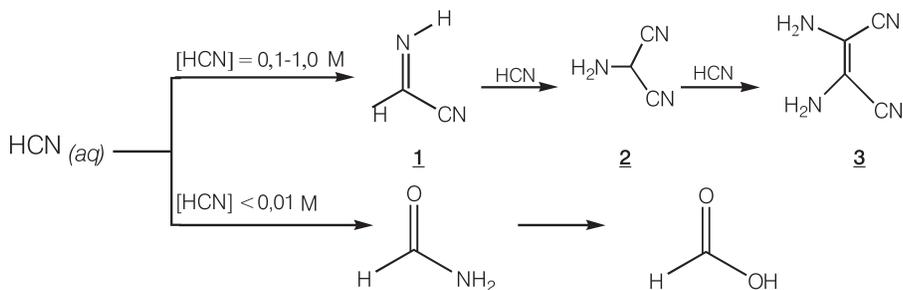
A síntese de açúcares a partir de uma série de condensações aldólicas do formaldeído, catalisada por uma base alcalina terrosa como, por exemplo, o hidróxido de cálcio, é conhecida desde 1861. Esta síntese foi descrita por Butlerow e é conhecida como reação formose (Esquema 6).

Os dois açúcares majoritários nos seres vivos são a ribose e a glicose. A ribose é o açúcar constituinte dos áci-

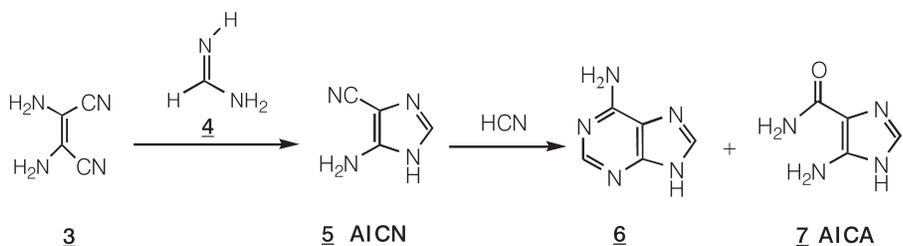
dos nucléicos que possuem propriedades bem adaptadas às suas funções, isto é, estocagem e transferência de informação, entre outras. Ácidos hexosenucléicos sintéticos são muito rígidos para cumprir essas funções. A glicose, por outro lado, poderia ter sido disponibilizada para transformações em várias reações para geração de energia, que teriam proporcionado o início dos ciclos metabólicos atuais, além de seus polímeros e derivados servirem de base estrutural para vários organismos.

Considerações finais

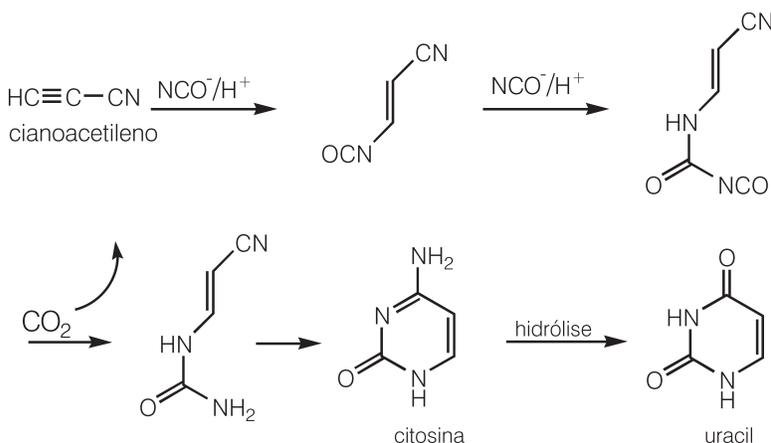
As sínteses dos diversos tipos de moléculas orgânicas envolvidas no metabolismo dos seres vivos em supostas condições pré-bióticas têm contribuído para indicar rotas plausíveis



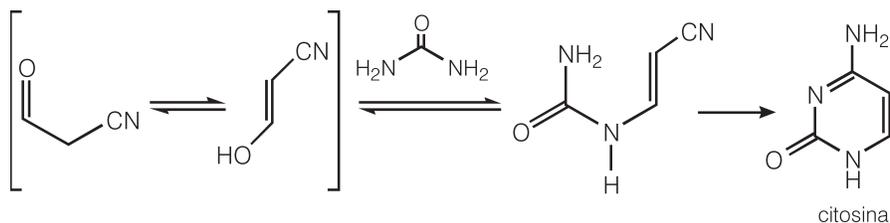
Esquema 2: Auto-condensação do HCN: formação do tetrâmero DAMN (**3**), a diamino-maleonitrila (Ferris e Hagan, 1984).



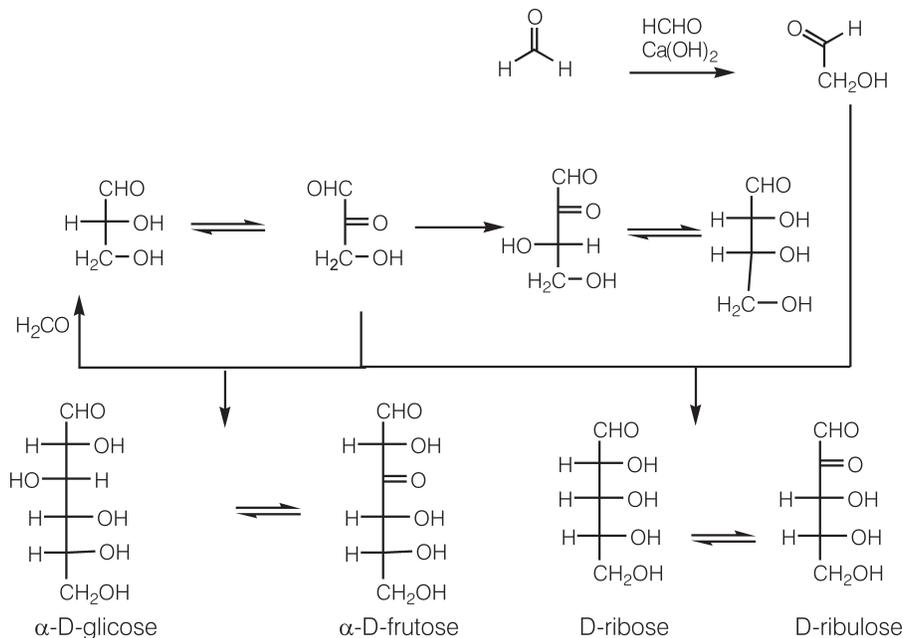
Esquema 3: Síntese de purinas.



Esquema 4: Síntese de pirimidinas.



Esquema 5: Síntese de pirimidinas.



Esquema 6: Síntese de açúcares, conhecida como reação formose.

da evolução química. A partir de formaldeído e HCN pode-se obter, em laboratório, precursores de aminoácidos, bases nitrogenadas e açúcares.

A DAMN, tetrâmero do HCN, tem se mostrado uma poderosa ferramenta de síntese de muitas biomoléculas. Como assinala Ferris, o único obstáculo real na participação da DAMN é a necessidade de concentrações relativamente altas de HCN (0,01 mol/L ou maiores na ausência de radiação ultravioleta) para se obter a oligomerização. Uma sugestão de cenário que permita alcançar a concentração crítica de HCN para que ocorra a formação de oligômeros tem sido apontada. O resfriamento a $-23,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ de solução aquosa de HCN conduz à formação de uma fase eutética contendo 74,5% de HCN (25 mol/L), que após oito dias fornece DAMN com rendimento de 30,5%.

Muito embora as rotas de síntese dos constituintes básicos estejam sendo apontadas, muitos esforços têm sido direcionados no sentido de se compreender a formação das macromoléculas e, principalmente, a interação entre elas em um metabolismo coordenado. Outras questões relevantes, como a agregação das moedas energéticas baseadas em fósforo (ATP, ADP, GDP etc.) e a homociralidade recorrente nos aminoácidos-padrão e açúcares, também precisam ser respondidas. Essas dúvidas e dificuldades e a multidisciplinaridade indicam uma longa vida à evolução química enquanto campo de estudo.

Maria Márcia Murta (murta@unb.br), bacharel em Química pela USP (campus de Ribeirão Preto), mestre em Química e doutora em Ciências (Química Orgânica) pela Unicamp, é docente do Instituto de Química da Universidade de Brasília (IQ-UnB). **Fábio Almeida Lopes** é discente do IQ-UnB.

Referências bibliográficas

FERRIS, J.P.; HAGAN JR. e W.J. HCN and chemical evolution: The possible role of cyano compounds in prebiotic synthesis. *Tetrahedron*, v. 40, p. 1093-1120, 1984 (e referências citadas).

MAUREL, M-C. e DÉCOUT, J-L. Origins of life: Molecular foundations and new approaches. *Tetrahedron*, v. 55, p. 3141-3182, 1999.

SUTHERLAND, J.D. e WHITFIELD, J.N. Prebiotic chemistry: A bioorganic perspective. *Tetrahedron*, v. 53, p. 11493-11527, 1997.

WÄCHTERSCHÄUSER, G. The cradle chemistry of life: On the origin of natural products in a pyrite-pulled chemotrophic origin of life. *Pure and Applied Chemistry*, v. 65, p. 1343-1348, 1993.

Para saber mais

ATLAN, H. *Entre o cristal e a fumaça. Ensaio sobre a organização biológica do ser vivo*. Rio de Janeiro: Jorge Zahar, 1992. Neste ensaio, o médico e biólogo Henri Atlan analisa a organização dos sistemas biológicos e suas representações, discutindo sobretudo a complexidade pelo ruído.

EL-HANNI, C.N. e VIDEIRA, A.A.P. (Orgs.). *O que é vida? Para entender a Biologia do século XXI*. Rio de Janeiro: Relume Dumará, 2001. Contribuição importante para alunos e professores do Ensino Médio, mas também de interesse para o Ensino Superior e o público em geral, os ensaios contidos nesse livro cobrem alguns dos conceitos fundamentais nas Ciências Biológicas.

KELLER, E.F. *O século do gene*. Belo Horizonte: Crisálida, 2002. Neste livro, a professora de História e Filosofia da Ciência do Instituto de Tecnologia de Massachussetts (MIT) mostra o alcance do Projeto Genoma Humano e sua repercussão para o pensamento biológico que inaugura uma era na compreensão da relação dos genes com a construção de um organismo.

MONOD, J. *O Acaso e a necessidade. Ensaio sobre a filosofia natural da Biologia Moderna*. Rio de Janeiro: Vozes, 1971. O biólogo Jacques Monod faz uma análise brilhante das repercussões para o pensamento contemporâneo do estabelecimento da estrutura molecular do ADN e do código genético.

Abstract: Pre-Biotic Chemistry: On the Origin of Organic Molecules on Earth – The understanding of the origin of organic molecules and, consequently, of the formation of complex bio-molecules is considered one of the necessary pillars in the attempts to investigate the origin of life. Taking into account the proposed scenarios for primeval Earth, some of the main experimental approaches to the probable synthesis mechanisms of organic molecules that constitute the foundation for the current life forms, such as amino acids, DNA nitrogenated bases, and sugars, are presented in this paper.

Keywords: chemical evolution, pre-biotic synthesis, hydrocyanic acid