

*ARTÍCULO DE REVISIÓN*  
*Origen y evolución de las*  
*rutras metabólicas*

rutras metabólicas

Imagen tomada del artículo

# ARTÍCULO DE REVISIÓN

## ORIGEN Y EVOLUCIÓN DE LAS RUTAS METABÓLICAS

Grisel Córdova-Villalba (1), Arturo Becerra\* (1)

(1) Facultad de Ciencias, UNAM, Ciudad de México, México.

\*Autor de correspondencia correo E: [abb@ciencias.unam.mx](mailto:abb@ciencias.unam.mx)

### RESUMEN

El estudio de la evolución temprana de la vida plantea interrogantes fundamentales de la biología, abordando cuestiones como el origen de la vida y la evolución de procesos celulares y metabólicos esenciales. Gracias a las avanzadas técnicas de secuenciación y bioinformática, se puede llevar a cabo genómica comparada, lo que permite inferir y poner a prueba hipótesis relacionadas con estas fases cruciales del desarrollo de la vida. En este contexto, este trabajo resalta la importancia y describe las hipótesis fundamentales sobre el origen, ensamblaje y evolución de las rutas metabólicas. Entre éstas, se destacan la "hipótesis de Granik", la propuesta de Horowitz, y el concepto de "patchwork". Además, se explora la intrigante noción del "origen semi-enzimático" de las vías metabólicas que sugiere que procesos metabólicos simples dieron origen a componentes esenciales para la vida. El texto también examina la transición de organismos heterótrofos a formas de vida más complejas, y propone la expansión del genoma como un mecanismo clave para conseguirlo. Este proceso se logra mediante la duplicación de genes y la divergencia de secuencias de DNA, lo que proporciona una perspectiva reveladora sobre la evolución de la complejidad biológica.

### PALABRAS CLAVE

origen del metabolismo, rutas metabólicas, evolución

### ABSTRACT

The study of the early evolution of life raises fundamental questions in biology, addressing issues such as the origin of life and the evolution of essential cellular and metabolic processes. Thanks to advanced sequencing and bioinformatics techniques, comparative genomics can be carried out, allowing hypotheses related to these crucial phases for the development of life to be inferred and tested. In this context, this work highlights the importance of fundamental concepts about the origin, assembly, and evolution of metabolic pathways proposed by scientists over time. Among these, the "Granik hypothesis," Horowitz's proposal, and the concept of "patchwork" stand out. Furthermore, the intriguing notion of the "semi-enzymatic origin" of metabolic pathways, which suggests that simple metabolic processes gave rise to components essential for life, is explored. The text also examines the transition from heterotrophic organisms to more complex life forms, proposing genome expansion as a critical mechanism for this purpose. This process is achieved through gene duplication and DNA sequence divergence, which provides knowledgeable insight into the evolution of biological complexity.

### KEY WORDS

origin of metabolism, metabolic pathways, evolution

## Introducción

El estudio de la evolución temprana de la vida busca explicar y comprender los eventos que tuvieron lugar en esas fases iniciales. Esto plantea preguntas cruciales en el ámbito de la biología, tales como el origen de la vida, la evolución de procesos celulares fundamentales y la formación de las rutas metabólicas básicas. Gracias al avance en las técnicas de secuenciación y las herramientas bioinformáticas, hoy en día podemos realizar genómica comparada, lo que nos permite realizar inferencias sobre esos periodos y poner a prueba nuestras hipótesis.

Específicamente, el origen de las vías metabólicas es uno de los temas centrales para entender a los primeros organismos, pues una de las propiedades de la vida es la existencia de un metabolismo (1) que permita el uso de fuentes de energía que ayuden a sintetizar los componentes bioquímicos necesarios para mantener la estructura y realizar funciones celulares (2). Hay muchas preguntas que surgen al respecto, por ejemplo: ¿cómo se ensamblaron las primeras rutas metabólicas? o ¿cómo surge la diversidad, complejidad y entrelazamiento de vías que hoy vemos presentes en los más diversos organismos?

La primera hipótesis coherente al respecto fue propuesta en 1945 por Norman Horowitz (3), y desde entonces, se ha visto un aumento significativo en la cantidad de trabajos publicados sobre este tema. Sin embargo, las ideas fundamentales que han marcado el rumbo de la investigación son relativamente pocas. Destacan la "hipótesis con dirección hacia adelante" propuesta por Sam Granick en la década de 1950 (4), la exitosa idea del "patchwork" (ensamblaje por patchwork) propuesta de manera independiente por Martynas Yčas y Roy Jensen en 1974 y 1976, respectivamente (5,6), y la propuesta de Antonio Lazcano y Stanley Miller en 1999 (7) sobre el "origen semi-enzimático" de las vías metabólicas. Este último enfoque sostiene que los procesos metabólicos simples dieron origen a componentes necesarios para las entidades primordiales, basándose inicialmente en procesos autocatalíticos no enzimáticos o semi-enzimáticos, que posteriormente se perfeccionaron mediante ribozimas y vías metabólicas enzimáticas basadas en proteínas (8).

Independientemente de la definición y el concepto de vida, ésta consta de al menos tres propiedades: 1) replicación, 2) metabolismo y 3) membrana (1). También es cierto que el ensamble de estas características es un paso esencial en el origen de la vida, por lo tanto, surgen varias preguntas y discusiones al respecto. Las controversias más importantes están relacionadas con las características metabólicas de los primeros seres vivos, ¿serían autótrofos o hete-

rótrofos?, ¿el metabolismo antecede a la replicación?, y ¿qué tan antigua es la vida celular?

De acuerdo con la teoría de Oparin-Haldane, las condiciones físicas y químicas de la Tierra primitiva permitieron la síntesis de moléculas orgánicas a partir de las cuales se originó la vida, en un entorno prebiótico con las moléculas esenciales para el crecimiento y la obtención de energía. Dadas estas condiciones, se puede especular que los primeros organismos fueron heterótrofos. En esa etapa, la disponibilidad de la mayoría de los nutrientes necesarios para sostener la vida habría sido suficiente para satisfacer los requerimientos de las células primitivas, lo cual habría reducido la necesidad de redes metabólicas complejas. Es probable que estos primeros organismos hayan poseído un metabolismo elemental, caracterizado por un número limitado de enzimas codificadas en un cromosoma de tamaño reducido. Estas enzimas, poco específicas, habrían tenido la capacidad de catalizar una amplia variedad de reacciones químicas con diferentes sustratos (9,10). No obstante, se desconoce la composición química puntual y las condiciones físicas específicas de la Tierra primitiva; este hecho ha conducido a la búsqueda de otros escenarios donde pudo haber surgido la vida, como las ventilas submarinas. Éstas han despertado gran interés debido a que se encontró que en estos ambientes se produce materia orgánica, por esta razón se les considera un buen escenario análogo al del origen de la vida, mismo que se propone con un metabolismo complejo y autótrofo, acelular y sin replicación (2).

Por otro lado, surge un debate fundamental sobre el origen de la vida: ¿Qué surgió primero, las proteínas o las moléculas capaces de portar y heredar información a lo largo del tiempo? La hipótesis del mundo del RNA ofrece una solución a este enigma ya que el RNA es una molécula versátil que puede desempeñar ambas funciones: catálisis y almacenamiento de información. Sin embargo, esto nos lleva a otra cuestión: ¿de dónde proviene la energía necesaria para sintetizar una molécula como el RNA? Así, la pregunta inicial se transforma en un dilema: puesto que la síntesis de moléculas requiere energía, y ésta proviene de las redes metabólicas, ¿qué surgió primero, un sistema de replicación o el metabolismo? Además, se plantea otro debate interesante: ya que la membrana ocupa un papel esencial en la producción de energía ¿la compartimentalización de la célula ocurrió temprano o más tarde en la evolución? (2).

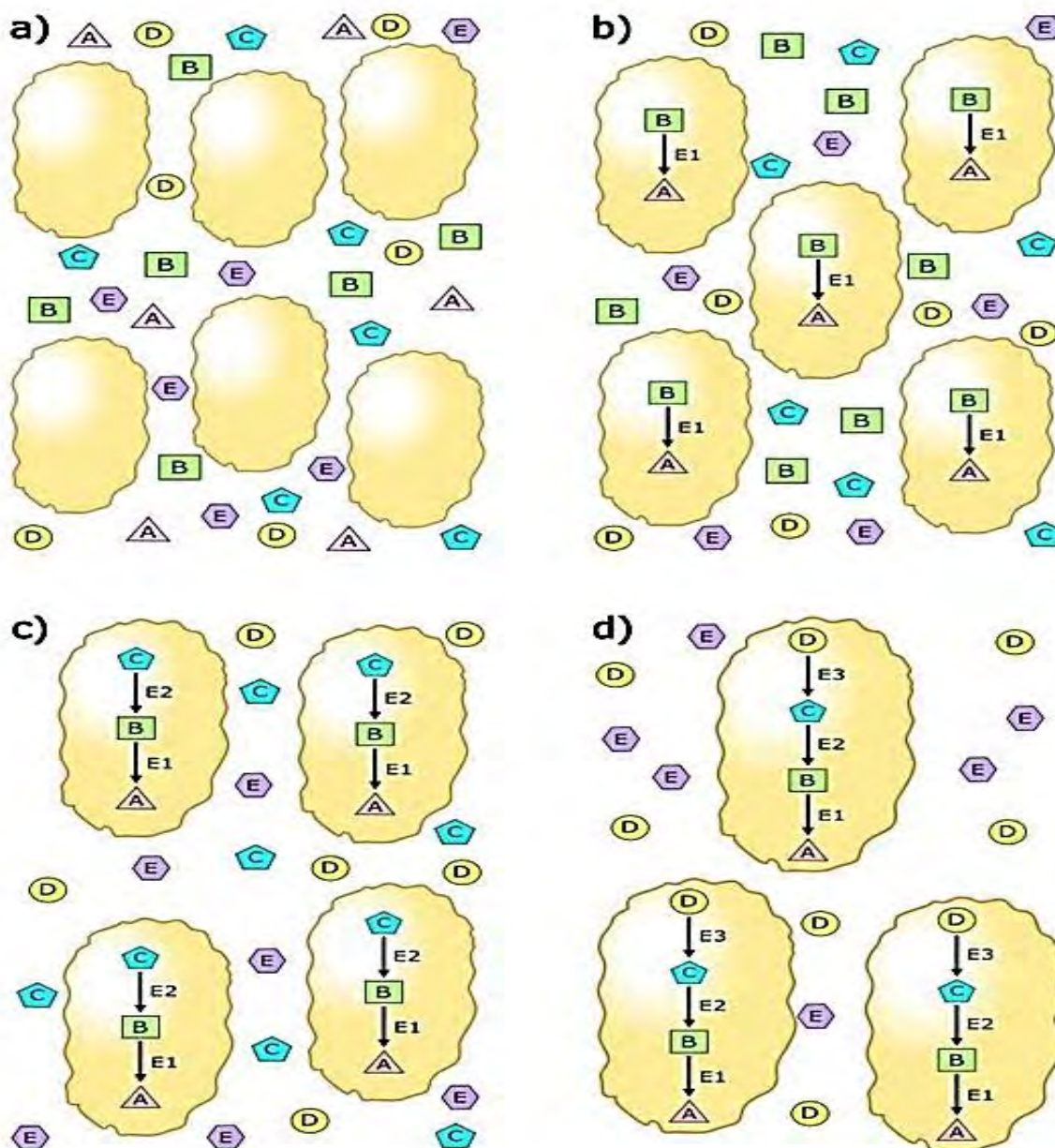
De acuerdo con la teoría de Oparin-Haldane, a la idea de Horowitz y a las propuestas posteriores a ésta, a medida que las primeras poblaciones heterótrofas iban aumentando de tamaño, fueron agotando del



medio los nutrientes esenciales que ingerían para obtener energía, entonces las células que fueron capaces de sintetizar estos nutrientes escasos presentaron una ventaja adaptativa ya que no necesitaban de su presencia en el ambiente porque ellas

mismas podían producirlos. Esta característica volvió a estos organismos los más autónomos e independientes del medio (10).

Esto nos lleva a la cuestión fundamental: ¿cómo surge un metabolismo complejo, similar al de las formas



**Figura 1. Hipótesis retrógrada.** a) En condiciones abióticas se producen los compuestos A, B, C, D, E. Los organismos heterótrofos tomaban los compuestos que necesitaban del medio. Además, cada organismo tenía su propio metabolismo, es decir, su propia red de reacciones. b) El compuesto A se agota del medio y se seleccionan los organismos capaces de producir el compuesto A a partir del compuesto B mediante la enzima E1. c) El compuesto B se agota del medio y la enzima E1 se duplica y diverge, dando lugar a la enzima E2, la cual cataliza la transformación del compuesto C en B, por lo que los organismos con la enzima E2 se seleccionan favorablemente. d) El compuesto C se agota del medio y la enzima E2 se duplica y diverge, dando lugar a la enzima E3, la cual cataliza la transformación del compuesto D en C, por lo que los organismos con la enzima E3 son seleccionados. Mediante este mecanismo se construye la vía de síntesis del compuesto “A” en “pasos hacia atrás”. Basada en (12).

de vida actuales, a partir de un metabolismo más simple? Una respuesta plausible es la expansión del

genoma, que puede ocurrir mediante mecanismos moleculares como la duplicación, fusión de genes o

transferencia horizontal de genes. La divergencia de las secuencias de DNA resultante contribuye al desarrollo de las capacidades metabólicas de los organismos primitivos. Varias teorías, basadas en la duplicación génica, han sido propuestas para explicar la formación de las rutas metabólicas (10) y a continuación se mencionan las más destacadas:

### Hipótesis retrógrada

Ésta fue la primera hipótesis concebida para explicar el origen y evolución de las rutas metabólicas (8,10) y también es conocida como la hipótesis de evolución retrógrada. Horowitz la propuso en 1945 (3) y se fundamenta en la correspondencia uno a uno entre genes y enzimas (11,12). La premisa fundamental es que la evolución de la ruta biosintética actual del compuesto "A", con precursores secuenciales "D", "C", y "B", comienza cuando el compuesto "A", esencial para la supervivencia de las células primordiales, se agota en el entorno. En este punto, se seleccionan células capaces de producir "A" a partir de un compuesto "B" presente en la sopa primigenia; esta reacción es catalizada por la enzima "E1". Posteriormente, se produce una duplicación de la enzima "E1" y debido a la divergencia de la secuencia, surge la enzima "E2". Esta enzima es capaz de catalizar la transformación del compuesto "C" en "B", aumentando así la complejidad de la ruta. Este proceso se repite hasta que la vía biosintética se completa en "pasos hacia atrás" en comparación con la secuencia de la biosíntesis del compuesto (Fig. 1). En otras palabras, la ruta biosintética comienza su ensamblaje con la enzima que sintetiza el compuesto final de la ruta y concluye con la enzima que cataliza la síntesis del compuesto inicial de la vía (3).

Esta hipótesis tiene la cualidad de que toma en cuenta la presencia de los compuestos abióticos en el medio para explicar el origen de las rutas metabólicas (7,10). Sin embargo, las evidencias a favor son escasas y parciales; una de las más estudiadas es la de los genes *hisA* e *hisF*, que participan en la biosíntesis de histidina (13).

Se sabe que la histidina puede sintetizarse químicamente (14) y que su distribución filogenética es universal (10), lo que sugiere que es una ruta muy antigua que se estableció antes del último ancestro común. Una de las funciones que se proponen para este aminoácido es la contribución a la oligomerización de otros aminoácidos en un ambiente prebiótico (15), así que si la histidina era imprescindible para las primeras catálisis, eventualmente se agotó del medio y aquellos organismos capaces de sintetizarla se vieron favorecidos. Sin embargo, sólo

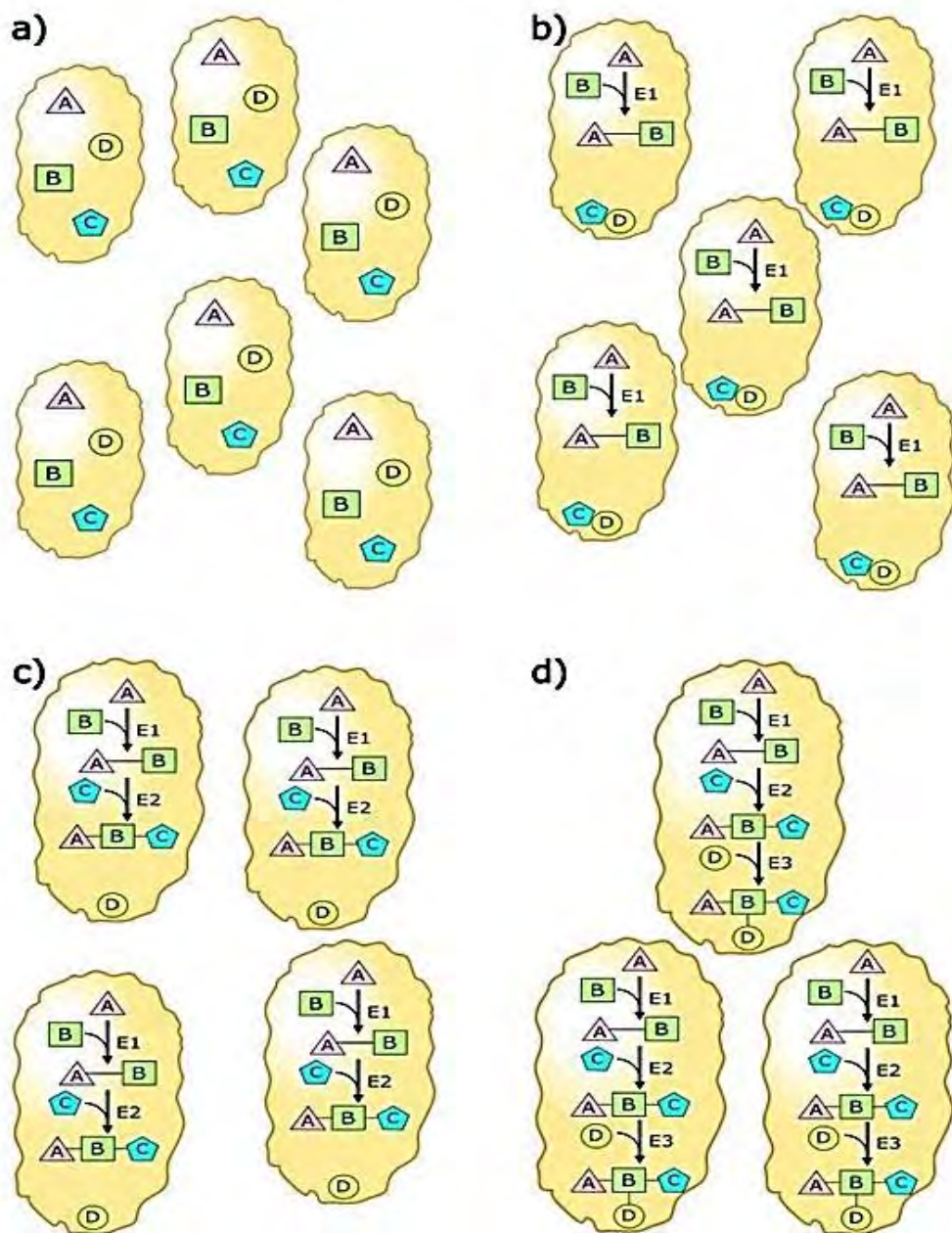
hay 2 genes de los 8 que componen esta vía donde podemos observar la hipótesis retrógrada parcialmente. Estos genes son *hisA* e *hisF*, y coinciden con la hipótesis de Horowitz porque sintetizan 2 pasos secuenciales de la vía, son parálogos y se encuentran de forma consecutiva en el mismo operón (10), pero el modelo de evolución propuesto para estos genes implica al menos dos duplicaciones anteriores que, al eliminar el espacio entre ellas, dieron lugar a la formación de *hisA* (16). Sin embargo, este caso también puede ser explicado por la hipótesis de patchwork (10).

Por otro lado, la hipótesis retrógrada enfrenta varias objeciones. Requiere la presencia de numerosos intermediarios inestables y depende de compuestos fosforilados que solo pueden ser transportados a través de las membranas por proteínas especializadas (17). Además, no proporciona una explicación clara para el origen de los mecanismos regulatorios en las vías catabólicas. La hipótesis tampoco satisface la expectativa de similitudes estructurales y funcionales entre las enzimas de una vía, lo cual se espera debido a que se supone que las enzimas en una ruta provienen de procesos de duplicación (7). Finalmente, la acumulación de algunos compuestos necesarios como precursores en las vías parece improbable debido a su labilidad (10).

### Hipótesis de Granik

La propuesta de esta hipótesis se basa en que las rutas biosintéticas se desarrollaron en la dirección hacia adelante, es decir, las enzimas que catalizan los primeros pasos de la vía biosintética son más antiguas que las que catalizan los últimos pasos (Fig. 2). Esta idea no requiere la presencia de todos los compuestos intermediarios en el ambiente prebiótico porque propone que los compuestos iniciales se van haciendo cada vez más complejos (4). Un aspecto para considerar de esta propuesta es que no solo explica la aparición de nuevas enzimas, sino que también hipotetiza sobre el surgimiento de metabolitos (8,18). El número de rutas metabólicas que parecen explicarse mediante este proceso es limitado, aunque generalmente es más extenso en comparación con el modelo propuesto por Horowitz; por ejemplo, explica la biosíntesis de clorofila (19), la biosíntesis de poliamina (20), y la vía lipídica de isopreno (21). El principal contrapunto de esta hipótesis radica en la necesidad de que todos los intermediarios presentes en las vías metabólicas sean funcionales para el organismo. Esta condición es fundamental para asegurar que las enzimas emergentes a lo largo del tiempo tuvieran un sustrato específico sobre el cual actuar (7,10).





**Figura 2. Hipótesis de Granik.** a) Los compuestos A, B, C, D participaban en el metabolismo de los organismos. b) La enzima E1 añade el compuesto B al compuesto A, dando lugar al compuesto A-B, que es útil para la célula; y solo se seleccionan aquellas capaces de realizar esta reacción. c) La enzima E2 añade el compuesto C al compuesto A-B y origina el compuesto A-B-C, que cumple una función; esto representa una ventaja para aquellos organismos que tienen esta característica y se seleccionan. d) La enzima E3, agrega el compuesto D al compuesto A-B-C y forma el compuesto A-B-C-D, el cual tiene una función; esta ventaja es seleccionada. De esta forma se constituye la vía de síntesis del compuesto complejo A-B-C-D a partir de los compuestos sencillos "A", "B", "C" y "D". Basada en (12).

**Hipótesis del mosaico "patchwork"**

De acuerdo con esta hipótesis, se sugiere que en sus etapas iniciales las enzimas eran poco eficientes y específicas, lo que les permitía interactuar con un amplio espectro de compuestos químicamente relacionados (a pesar de estar limitadas por un genoma reducido). Estas enzimas primitivas se duplicaban y divergían, lo que generaba un aumento en su especialización y eficacia. Este proceso condujo a la "divergencia" de las vías, lo que implica la aparición de nuevas vías metabólicas mediante la especialización de la función de una enzima (Fig. 3). En otras

palabras, la enzima ancestral pasaba de catalizar una reacción "general" a una reacción "específica", siendo reclutada para formar parte de nuevas rutas metabólicas (5,6). Esta hipótesis es coherente con los siguientes hechos (10,17,22):

a) la existencia de mecanismos regulatorios de activación y de inhibición. En el caso de la activación, un aumento en el sustrato señala directa o indirectamente la actividad de la enzima; mientras que en el caso de la inhibición, un incremento en la concentración de sus productos reprime la actividad enzimática (6). Con la hipótesis patchwork se permite la concentración tanto de sustrato como de

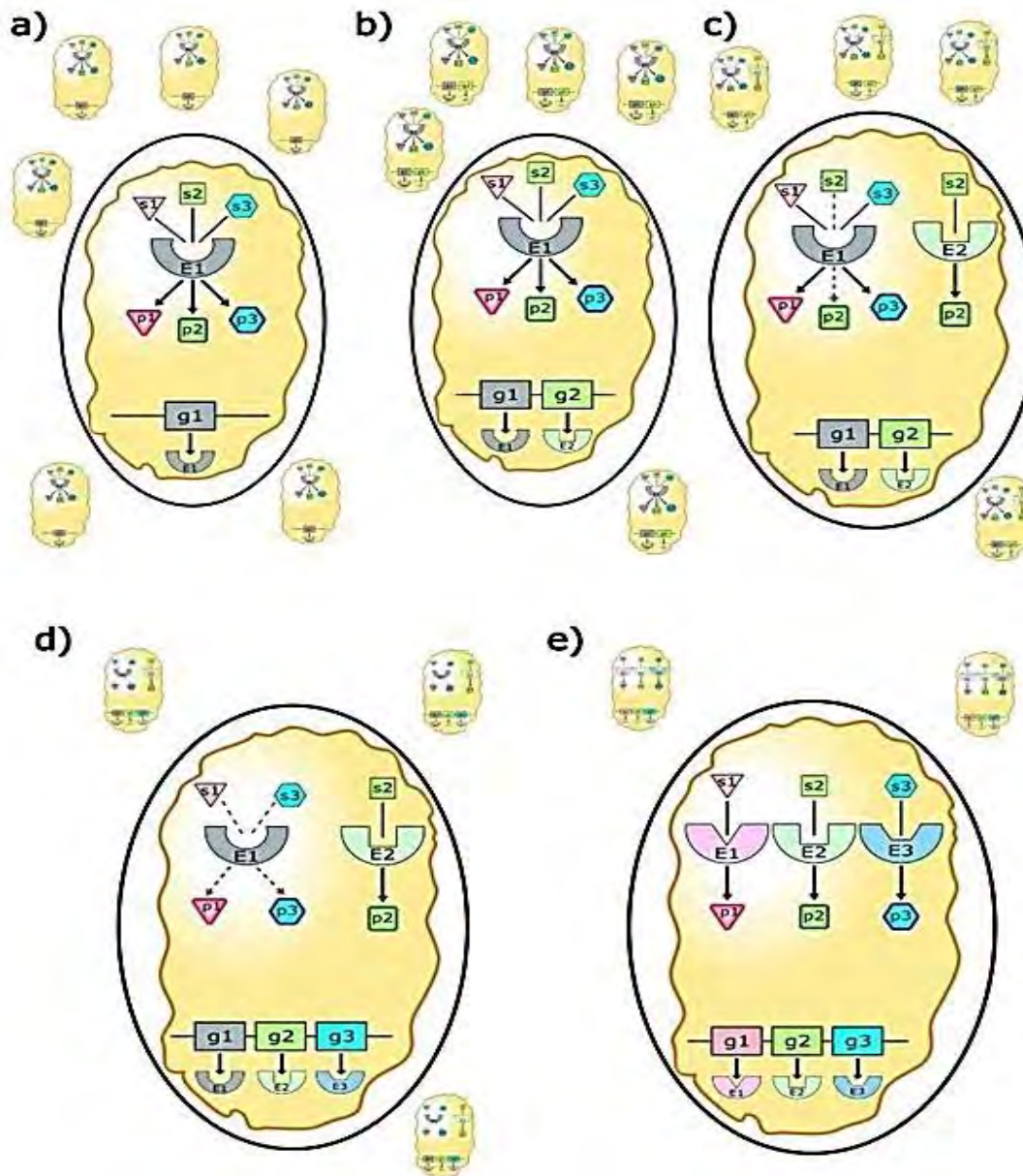
producto, a diferencia de la hipótesis retrógrada donde solamente se acumula el sustrato; el producto no se acumula porque se convierte en el sustrato de la enzima siguiente;

b) varias enzimas tienen el rasgo de promiscuidad;

c) en los genomas hay un alto porcentaje de genes que son el resultado de duplicaciones parálogas y están involucrados en diferentes procesos metabólicos;

d) las comparaciones de estructura primaria de enzimas que catalizan reacciones distintas indican que han evolucionado de un ancestro común;

e) los experimentos de evolución dirigida donde poblaciones microbianas heterótrofas se someten a fuertes presiones de selección resultan en poblaciones capaces de utilizar nuevos sustratos.



**Figura 3. Hipótesis del mosaico o Patchwork.** a) En los organismos primitivos, la enzima ancestral E1 no es específica, por lo que puede unirse a tres sustratos distintos: s1, s2 y s3. E1 cataliza una reacción distinta pero similar con cada sustrato, originando los productos p1, p2, y p3 respectivamente. La enzima E1 está codificada por el gen g1. b) El gen g1 se duplica y al divergir da lugar al gen g2, que codifica la enzima E2. c) La enzima E2 es más específica que E1 y solo puede unirse a un sustrato: s2, lo que la hace más eficiente y le proporciona una ventaja evolutiva. Así, se seleccionan aquellos organismos con la enzima E2. d) Otro evento de duplicación da origen al gen g3. Los genes g1 y g3 se diversifican, se vuelven más específicos, y ahora se unen a un solo sustrato, s1 y s3 respectivamente, lo cual da una ventaja que promueve que se seleccionen los organismos con estas características. e) Así, la enzima ancestral E1 que catalizaba reacciones similares, se duplicó y divergió, dando lugar a tres enzimas específicas que participan en tres rutas diferentes.

Basada en (10, 12).

Encontramos ejemplos de este tipo de evolución en vías como el ciclo de la urea (23), el ciclo de Krebs (24,25), las rutas biosintéticas de histidina (26,27),

triptófano (28), lisina, arginina y leucina (10), así como la fijación de nitrógeno (29). Sin embargo, para que este proceso actúe, es indispen-



sable la existencia de la síntesis de proteínas (7), por lo que no puede explicar el ensamble de todas las vías metabólicas (8), en especial aquellas que estuvieron presentes en los primeros organismos vivos (7).

### Origen semi-enzimático

Este enfoque busca explicar el origen de las rutas metabólicas presentes en las etapas más primitivas de la vida, anteriores incluso a la síntesis de proteínas. Se basa en la observación de que algunas vías metabólicas actuales guardan similitudes con las que existían en condiciones prebióticas, mientras que otras difieren considerablemente. Para respaldar este último hecho, Lazcano y Miller propusieron en 1999 (7) que el origen de las primeras vías metabólicas se debió a reacciones con los compuestos prebióticos que no requerían enzimas o que eran semi-enzimáticas.

Para que este proceso suceda, se requieren las siguientes condiciones:

- 1) un conjunto de compuestos prebióticos estables disponibles en los ambientes primitivos;
- 2) en las primeras células, los productos e intermediarios de una ruta podían ser utilizados por otras vías, sin importar que dichas moléculas fueran inestables;
- 3) las enzimas de los organismos primitivos se originaron por duplicación y eran poco específicas (6);
- 4) cuando surgen las primeras enzimas, éstas pueden catalizar las reacciones que antes ocurrían de manera espontánea, aumentando la velocidad de reacción y la eficiencia de la ruta.

Una incidencia que apoya esta hipótesis es la existencia de reacciones en las rutas biosintéticas que normalmente son catalizadas por enzimas, pero pueden ocurrir espontáneamente (7). En resumen, esta propuesta dice que el origen de las vías metabólicas inicia con la síntesis de compuestos esenciales a partir de compuestos prebióticos bajo dos posibles circunstancias: en ausencia de enzimas (no enzimáticos) o con la participación de enzimas no específicas (semi-enzimáticos). Posteriormente surge un catalizador eficiente para la reacción y los organismos que lo poseen son seleccionados. De esta forma, esta hipótesis vincula la química prebiótica con las primeras reacciones enzimáticas (7,8,10). Un ejemplo de esto es la síntesis de imidazol glicerol fosfato (Fig. 4), cuya reacción está catalizada por la enzima imidazol glicerol fosfato sintasa (un heterodímero formado por *hisH* e *hisF*); sin embargo, su síntesis puede ocurrir en ausencia de *hisH* y a altas concentraciones de amonio ( $\text{NH}_4^+$ ) (30); más aún,

en *Klebsiella pneumoniae*, basta con que haya altas concentraciones de  $\text{NH}_4^+$  para que la reacción ocurra (31,32).

### Discusión

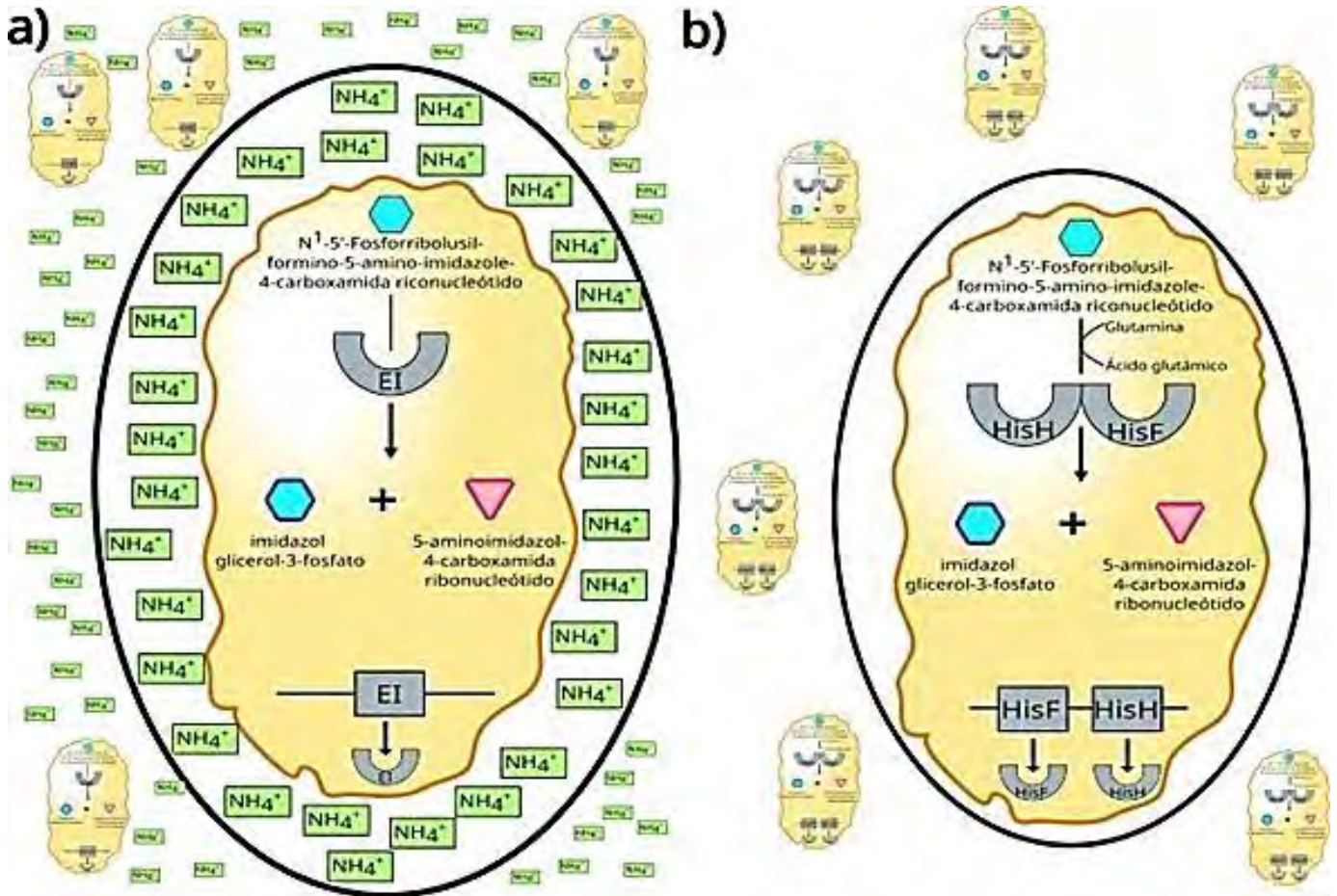
Aunque se presume que el modelo patchwork ofrece la explicación más sólida para la mayoría de las rutas metabólicas (1,33), se ha observado que otras hipótesis también pueden explicar las características de algunos metabolismos. Esto sugiere que, en diferentes épocas o condiciones, pueden haber operado esquemas distintos contribuyendo al origen y la evolución de las rutas metabólicas (7,10).

Por ejemplo, las rutas metabólicas más antiguas podrían ser explicadas tanto por la hipótesis retrógrada como por la hipótesis de un origen semi-enzimático. En contraste, las rutas que surgieron posteriormente podrían haberse desarrollado según lo propuesto por la hipótesis de Granick y la hipótesis patchwork (7). Además, existen vías metabólicas específicas, como la de la histidina, cuyo origen parece estar respaldado tanto por la hipótesis retrógrada como por la hipótesis patchwork. Este panorama diverso sugiere la coexistencia y la posible influencia de múltiples enfoques en la formación y evolución de las distintas rutas metabólicas a lo largo del tiempo y las condiciones cambiantes (10).

Incluso, hay otros enfoques que intentan explicar el origen y la evolución del metabolismo desde perspectivas distintas a la química prebiótica o la bioinformática, como es el caso de la biología de sistemas. Entre estos enfoques se encuentran ejemplos como el trabajo de Rosen, cuyos modelos sugieren que la capacidad de las enzimas para realizar funciones diversas es imprescindible para el origen del metabolismo y, por ende, para el origen de la vida misma (1). Asimismo, Kauffman propone que los sistemas complejos resultan de la auto-organización, argumentando que el orden puede surgir espontáneamente de interacciones aleatorias entre los elementos de un sistema (33). Además, Dyson ha desarrollado un modelo estadístico que describe la transición del desorden al orden en una pequeña población de moléculas catalíticas, observando que la evolución inicialmente ocurre por deriva génica (8).

Estos planteamientos resaltan la necesidad de integrar la información proveniente de diferentes perspectivas sobre el origen y la evolución del metabolismo. Esto implica intentar armonizar o complementar los distintos argumentos de cada propuesta para lograr una comprensión más completa





**Figura 4. Hipótesis de origen semi-enzimático. a)** Reacción semi-enzimática:  $\text{NH}_4^+$  (amonio) era un compuesto estable en un ambiente primitivo. En el interior de las células primitivas estaban disponibles compuestos como el N1-5'-Fosforribosil-formimino-5-amino-imidazol-4-carboxamida riconucleótido que proviene de otras vías existentes. La síntesis de imidazol glicerol fosfato ocurría de manera espontánea a altas concentraciones de  $\text{NH}_4^+$ . En las células primitivas surge una enzima inicial (EI) poco específica pero capaz de catalizar la síntesis de imidazol glicerol fosfato, lo que permitió un incremento en la velocidad de reacción y una selección positiva de este rasgo. Por lo tanto, la síntesis de imidazol glicerol fosfato era semi-enzimática pues dependía de los compuestos en el medio ( $\text{NH}_4^+$ ) y de una enzima poco específica. **b)** Reacción enzimática: al duplicarse EI y divergir se forma un complejo proteico (*HisH-HisF*) que aumenta la especificidad de la enzima, lo que permite que la síntesis del imidazol glicerol fosfato sea enzimática e independiente de los compuestos en el medio. Basada en (7).

de este proceso evolutivo. Integrar estas diversas perspectivas puede proporcionar una visión más holística y completa sobre cómo surgió y evo-

lucionó el metabolismo, ofreciendo así una comprensión más profunda de la evolución de la vida misma.

## Referencias

1. Peretó J. Out of fuzzy chemistry: From prebiotic chemistry to metabolic networks. *Chem Soc Rev.* 2012;41(16):5394–403.
2. Peretó J. Controversial research topics on the origin of life. *Int Microbiol.* 2005;8:23–31.
3. Horowitz NH. On the evolution of biochemical syntheses. *PNAS.* 1945;31(6):153–7.
4. Granick S. Speculations on the origins and evolution of photosynthesis. *Ann N Y Acad Sci.* 1957;69(2):292–308.
5. Yčas M. On earlier states of the biochemical system. *J Theor Biol.* 1974;44(1):145–60.

6. Jensen RA. Enzyme recruitment in evolution of new function. *Annu Rev Microbiol.* 1976;30:409–25.
7. Lazcano A, Miller SL. On the origin of metabolic pathways. *J Mol Evol.* 1999;49(4):424–31.
8. Becerra A. The Semi-Enzymatic Origin of Metabolic Pathways: Inferring a Very Early Stage of the Evolution of Life. *J Mol Evol.* 2021;89(3):183–8.
9. Oparin AI. The origin of life. Nueva York: MacMillan; 1938.
10. Fani R, Fondi M. Origin and evolution of metabolic pathways. *Phys Life Rev.* 2009;6(1):23–52.
11. Beadle GW, Tatum EL. Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. *PNAS.* 1941;27:499–506.
12. Scossa F, Fernie AR. The evolution of metabolism: How to test evolutionary hypotheses at the genomic level. *Comput Struct Biotechnol J.* 2020;18:482–500.
13. Fani R, Liò P, Chiarelli I, Bazzicalupo M. The Evolution of the Histidine Biosynthetic Genes in Prokaryotes: A Common Ancestor for the *hisA* and *hisF* Genes. *J Mol Evol.* 1994;38:489–95.
14. Shen C, Yang L, Miller SL, Oro J. Prebiotic synthesis of histidine. *J Mol Evol.* septiembre de 1990;31(3):167–74.
15. White DH, Erickson JC. Catalysis of peptide bond formation by histidyl-histidine in a fluctuating clay environment. *J Mol Evol.* diciembre de 1980;16(3–4):279–90.
16. Fani R, Tamburini E, Mori E, Lazcano A, Liò P, Barberio C, *et al.* Paralogous histidine biosynthetic genes: evolutionary analysis of the *Saccharomyces cerevisiae* HIS6 and HIS7 genes. *Gene.* el 15 de septiembre de 1997;197(1–2):9–17.
17. Lazcano A, Diaz-Villagómez E, Mills T, Oro J. On the levels of enzymatic substrate specificity: implications for the early evolution of metabolic pathways. *Adv Space Res.* 1995;15(3):345–56.
18. Noda-Garcia L, Liebermeister W, Tawfik DS. Metabolite-Enzyme Coevolution: From Single Enzymes to Metabolic Pathways and Networks. *Annu Rev Biochem.* 2018;87:187–216.
19. Granick S. Evolution of Heme and Chlorophyll. En: *Evolving Genes and Proteins.* Nueva York: Academic Press; 1965. p. 67–88.
20. Minguet EG, Vera-Sirera F, Marina A, Carbonell J, Blázquez MA. Evolutionary diversification in polyamine biosynthesis. *Mol Biol Evol.* 2008;25(10):2119–28.
21. Ourisson G, Nakatani Y. The terpenoid theory of the origin of cellular life: the evolution of terpenoids to cholesterol. *Chem Biol.* 1994;1(1):11–23.
22. Fani R. Gene Duplication and Gene Loading. En: *Microbial Evolution: gene establishment, survival, and exchange.* Washington, DC: John Wiley & Sons, Ltd; 2004. p. 67–81.
23. Takiguchi M, Matsubasa T, Amaya Y, Mori M. Evolutionary aspects of urea cycle enzyme genes. *BioEssays News Rev Mol Cell Dev Biol.* 1989;10(5):163–6.
24. Copley SD. Evolution of a metabolic pathway for degradation of a toxic xenobiotic: the patchwork approach. *Trends Biochem Sci.* 2000;25(6):261–5.
25. Meléndez-Hevia E, Waddell TG, Cascante M. The puzzle of the Krebs citric acid cycle: assembling the pieces of chemically feasible reactions, and opportunism in the design of metabolic pathways during evolution. *J Mol Evol.* 1996;43(3):293–303.
26. Fani R, Liò P, Lazcano A. Molecular evolution of the histidine biosynthetic pathway. *J Mol Evol.* 1995;41(6):760–74.
27. Fani R, Mori E, Tamburini E, Lazcano A. Evolution of the structure and chromosomal distribution of histidine biosynthetic genes. *Orig Life Evol Biosph.* 1998;28(4–6):555–70.
28. Xie G, Keyhani NO, Bonner CA, Jensen RA. Ancient Origin of the Tryptophan Operon and the Dynamics of Evolutionary Change. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2003;67(3):303–42.
29. Fani R, Gallo R, Liò P. Molecular evolution of nitrogen fixation: The evolutionary history of the *nifD*, *nifK*, *nifE*, and *nifN* genes. *J Mol Evol.* 2000;51(1):1–11.
30. Smith DW, Ames BN. Intermediates in the early steps of histidine biosynthesis. *J Biol Chem.* 1964;239:1848–55.
31. Rieder G, Merrick MJ, Castorph H, Kleiner D. Function of *hisF* and *hisH* gene products in histidine biosynthesis. *J Biol Chem.* 1994;269(20):14386–90.
32. Vázquez-Salazar A, Becerra A, Lazcano A. Evolutionary convergence in the biosyntheses of the imidazole moieties of histidine and purines. *PLoS One.* 2018;13(4):e0196349.
33. Cornish-Bowden A, Cárdenas ML, Letelier JC, Soto-Andrade J. Beyond reductionism: Metabolic circularity as a guiding vision for a real biology of systems. *Proteomics.* 2007;7(6):839–45.