

NICK LANE

LA
CUESTIÓN
VITAL



¿POR QUÉ LA VIDA ES COMO ES?

Lectulandia

¿Por qué la vida es como es? Las bacterias evolucionaron a formas de vida más complejas sólo una vez en cuatro mil millones de años en la Tierra y todas las formas de vida complejas comparten características extrañas, desde el sexo al envejecimiento y la muerte. Si la vida ha evolucionado en otros planetas, ¿será parecida o completamente diferente?

El distinguido bioquímico Nick Lane argumenta que la evolución de la vida multicelular —aquella que encontramos en hongos, plantas, animales y humanos— se originó a partir de un único evento. Apoyándose sobre los pilares de la teoría evolutiva, Lane examina el vínculo entre genes y energía, y sugiere una novedosa hipótesis sobre la relación entre la evolución celular y la vida a gran escala. Tan rigurosas como fascinantes, sus conclusiones no sólo explican el vasto ímpetu de la evolución, sino también proveen una perspectiva valiosa que amplía nuestro entendimiento del sexo, la especiación y la complejidad de la vida humana.

En *La cuestión vital* Nick Lane replantea radicalmente la historia evolutiva, proponiendo una solución convincente a cuestiones que han preocupado a los científicos durante años.

Nick Lane

La cuestión vital

¿Por qué la vida es como es?

ePub r1.0

Titivillus 05.04.2025

Título original: *The Vital Question. Why is life the way it is?*

Nick Lane, 2015

Traducción: Joan Lluís Riera Rey

Editor digital: Titivillus

ePub base r2.1

*Para Ana,
mi inspiración y compañera
en este viaje mágico*

Introducción

¿Por qué la vida es como es?



Hay un agujero negro en el corazón de la biología. Dicho sin rodeos: no sabemos por qué la vida es como es. Toda la vida compleja sobre la Tierra comparte un antepasado común, una célula que surgió de progenitores bacterianos simples en una única ocasión en cuatro mil millones de años. ¿Se trataba de un extraño accidente, o bien otros «experimentos» en la evolución de la complejidad fracasaron? No lo sabemos. Lo que sí sabemos es que este antepasado común era ya una célula muy compleja. Tenía más o menos la misma sofisticación que una de nuestras células, y transmitió esta gran complejidad no sólo al lector y a mí, sino a todos sus descendientes, desde los árboles a las abejas. Reto al lector a observar una de sus propias células al microscopio y a distinguirla de las células de una seta. Son prácticamente idénticas. Yo no vivo en absoluto como una seta, así pues, ¿por qué son mis células tan similares? No es sólo que se parezcan. Todos los seres vivos complejos comparten un catálogo sorprendente de caracteres o rasgos complicados, desde el sexo al suicidio celular y a la senescencia, ninguno de los cuales se ven de forma comparable en las bacterias. No hay acuerdo acerca de por qué tantos rasgos únicos se acumularon en aquel antepasado único, o por qué ninguno de ellos muestra señal alguna de haber evolucionado de forma independiente en las bacterias. ¿Por qué, si todos estos caracteres surgieron por selección natural, en la que cada paso ofrece alguna pequeña ventaja, no aparecieron caracteres equivalentes en otras ocasiones en varios grupos bacterianos?

Estas preguntas resaltan la peculiar trayectoria evolutiva de la vida sobre la Tierra. La vida surgió aproximadamente quinientos mil millones de años después de la formación de la Tierra, quizá hace unos cuatro mil millones de años, pero después quedó atascada en el nivel bacteriano de complejidad durante más de dos mil millones de años, la mitad de la vida de nuestro

planeta. De hecho, las bacterias han permanecido simples en su morfología (pero no en su bioquímica) a lo largo de cuatro mil millones de años. En marcado contraste, todos los organismos morfológicamente complejos (todas las plantas, animales, hongos, algas marinas y «protistas» unicelulares como las amebas) descienden de aquel antepasado singular desde hace mil quinientos a dos mil millones de años. Este antepasado era reconocible como una célula «moderna», con una estructura interna exquisita y un dinamismo molecular sin precedentes, todo ello accionado por complicadas nanomáquinas codificadas por miles de genes nuevos que son desconocidos en gran medida en las bacterias. No existen intermedios evolutivos que hayan sobrevivido, no hay «eslabones perdidos» que nos proporcionen alguna indicación de cómo o por qué surgieron dichos rasgos, sólo un vacío inexplicado entre la simplicidad morfológica de las bacterias y la asombrosa complejidad de todo lo demás. Un agujero negro evolutivo.

Gastamos anualmente miles de millones de dólares en investigación biomédica, intentando descubrir las respuestas a preguntas inimaginablemente complejas acerca de por qué enfermamos. Conocemos en un detalle enorme de qué manera genes y proteínas están mutuamente relacionados, cómo las redes de regulación repercuten unas en otras. Construimos complicados modelos matemáticos y diseñamos simulaciones informáticas para que lleven a cabo nuestras proyecciones. ¡Pero no sabemos cómo evolucionaron las partes! ¿Cómo podemos esperar entender las enfermedades si no tenemos ni idea de *por qué* las células funcionan de la manera en que lo hacen? No podemos comprender la sociedad si no sabemos nada de su historia; ni tampoco podemos comprender el funcionamiento de la célula si no sabemos cómo evolucionó. Este no es únicamente un asunto de importancia práctica. Se trata de cuestiones humanas de saber por qué estamos aquí. ¿Qué leyes dieron origen al universo, las estrellas, el Sol, la Tierra y a la misma vida? ¿Acaso las mismas leyes engendraron vida en otras partes del universo? ¿Será la vida extraterrestre parecida a nosotros? Estas preguntas metafísicas se hallan en el meollo de lo que nos hace humanos. Unos 350 años después del descubrimiento de las células, seguimos sin saber por qué la vida sobre la Tierra es como es.

Quizá el lector no se haya dado cuenta de que no lo sabemos. No es culpa suya. Los libros de texto y las revistas están llenos de información, pero a menudo no plantean estas preguntas «infantiles». Internet nos abruma con todo tipo de datos indiscriminados, mezclados con proporciones variadas de tonterías. Pero no se trata simplemente de una sobrecarga de información.

Pocos biólogos son más que vagamente conscientes del agujero negro que existe en el núcleo de su materia. Casi todos trabajan en otras cuestiones. La gran mayoría estudian organismos grandes, grupos concretos de plantas o animales. Son relativamente pocos los que trabajan en microbios, y todavía menos los que lo hacen acerca de la evolución temprana de las células. También hay una preocupación acerca de los creacionistas y del diseño inteligente: al admitir que no sabemos todas las respuestas se corre el riesgo de abrir la puerta a los negacionistas, que niegan que tengamos un conocimiento significativo de la evolución. Claro que lo tenemos. Sabemos muchísimas cosas. Las hipótesis sobre los orígenes de la vida y la evolución temprana de las células tienen que explicar toda una enciclopedia de hechos, que se ajustan a un corsé de conocimientos, así como predecir relaciones inesperadas que se pueden comprobar empíricamente. Comprendemos muchísimas cosas acerca de la selección natural y de algunos de los procesos más aleatorios que esculpen los genomas. Todos estos hechos son consistentes con la evolución de las células. Pero este mismo corsé de hechos es precisamente lo que plantea el problema. No sabemos por qué la vida tomó el rumbo peculiar que tomó.

Los científicos son gente curiosa, y si este problema fuera tan simple como sugiero, sería bien conocido. Pero lo cierto es que está lejos de ser tan evidente. Las varias respuestas en competencia son esotéricas, y no hacen más que enmascarar la cuestión. Después está el problema de que las pistas proceden de muchas disciplinas dispares, desde la bioquímica, la geología, la filogenia, la ecología, la química y la cosmología. Son pocos los que pueden demostrar experiencia real en todos estos campos. Y ahora nos hallamos en plena revolución genómica. Tenemos miles de secuencias completas de genomas, códigos que se extienden a lo largo de millones o miles de millones de dígitos, que con demasiada frecuencia contienen señales contradictorias procedentes del pasado profundo. Interpretar dichos datos exige conocimientos lógicos, computacionales y estadísticos rigurosos; cualquier conocimiento biológico es una ventaja. Y así las nubes han estado arremolinándose con discusiones. Cada vez que se abre un claro, revela un paisaje cada vez más surreal. Los antiguos consuelos se han evaporado. Ahora nos enfrentamos a un panorama totalmente nuevo, y es, a la vez, real y preocupante. Y desde el punto de vista de un investigador, a la espera de encontrar algún nuevo problema que resolver, ¡es absolutamente apasionante! Todavía quedan por resolver las mayores preguntas en biología. Este libro es mi propio intento de iniciar un camino.

¿Cómo están relacionadas las bacterias con la vida compleja? Las raíces de la pregunta se remontan directamente al descubrimiento de los microbios por el microscopista holandés Antony Van Leeuwenhoek en la década de 1670. Su zoológico de «animalillos» que medraban bajo el microscopio tardó en creerse, pero pronto fue confirmado por el igualmente ingenioso Robert Hooke. Leeuwenhoek también descubrió las bacterias, y escribió sobre ellas en un famoso artículo de 1677: eran «increíblemente pequeñas; es más, tan pequeñas, a mi vista, que juzgué que incluso si 100 de estos pequeñísimos animales se dispusieran uno tras otro, no podrían alcanzar la longitud de un grano de arena gruesa; y si ello es así, entonces diez centenares de miles de estas criaturas vivas apenas podrían igualar el volumen de un grano de arena gruesa». Muchos dudaron de que Leeuwenhoek pudiera haber visto bacterias empleando sus sencillos microscopios de una sola lente, aunque ahora es incontrovertible que lo hizo. Hay dos aspectos que destacan. Encontró bacterias en todas partes: en el agua de lluvia y en el mar, no sólo en sus propios dientes. E intuitivamente hizo alguna distinción entre estos «pequeñísimos animales» y los «monstruos gigantescos» (¡protistas microscópicos!) con su fascinante comportamiento y sus «piecitos» (cilios). Incluso se dio cuenta de que algunas de las células mayores estaban compuestas de varios «glóbulos» pequeños, que comparó con bacterias (aunque no en estos términos). Entre estos pequeños glóbulos, casi con toda seguridad Leeuwenhoek vio el núcleo celular, el almacén de los genes en todas las células complejas. Y aquí quedó el asunto durante varios siglos. El famoso sistemático Carl Linné, 50 años después de los descubrimientos de Leeuwenhoek, había agrupado a todos los microbios en el género *Chaos* (informe) del tipo Vermes (gusanos). En el siglo XIX, Ernst Haeckel, el gran evolucionista alemán y contemporáneo de Darwin, formalizó de nuevo la profunda división, al separar a las bacterias de todos los demás microbios. Pero en términos conceptuales hubo pocos progresos hasta mediados del siglo XX.

La unificación de la bioquímica forzó el desenlace del asunto. El absoluto virtuosismo metabólico de las bacterias había hecho que parecieran inclasificables. Pueden crecer sobre cualquier sustrato, desde hormigón a ácido de batería y a gases. Si estos modos de vida totalmente diferentes no tenían nada en común, ¿cómo podrían clasificarse las bacterias? Y si no se clasificaban, ¿cómo podríamos comprenderlas? De la misma manera que la tabla periódica aportó coherencia a la química, la bioquímica aportó un cierto orden a la evolución de las células. Otro holandés, Albert Kluyver, demostró

que procesos bioquímicos similares socialzaban la extraordinaria diversidad de la vida. Procesos tan distintos como la fermentación, la respiración y la fotosíntesis compartían una base común, una integridad conceptual que daba fe de que toda la vida descendía de un antepasado común. Lo que era cierto para las bacterias, dijo, lo era también para los elefantes. Al nivel de su bioquímica, la barrera entre las bacterias y las células complejas apenas existe. Las bacterias son enormemente más versátiles, pero los procesos básicos que las mantienen vivas son similares. Cornelis Van Niel, un estudiante de Kluver, junto con Roger Stanier, fueron los que quizá se acercaron más a apreciar la diferencia; las bacterias, como los átomos, no podían descomponerse más, dijeron: las bacterias son la unidad de función más pequeña. Muchas bacterias pueden respirar oxígeno de la misma manera que hacemos nosotros, por ejemplo, pero hace falta toda la bacteria para hacerlo. A diferencia de nuestras propias células, no hay partes internas dedicadas a la respiración. Las bacterias se dividen por la mitad cuando crecen, pero en función son indivisibles.

Y después vino la primera de las tres principales revoluciones que han destruido nuestra concepción de la vida en el último medio siglo. La primera fue instigada por Lynn Margulis en el verano del amor, 1967.^[1] Las células complejas no evolucionaron mediante la selección natural «estándar», afirmaba Margulis, sino en una orgía de cooperación, en la que las células se implicaban tan fuertemente entre sí que incluso unas se introducían dentro de otras. La simbiosis es una interacción de larga duración entre dos o más especies, por lo general algún tipo de trueque de bienes o servicios. En el caso de los microbios, estos bienes son las sustancias de la vida, los sustratos del metabolismo, que confieren energía a la vida de las células. Margulis hablaba de *endosimbiosis*: el mismo tipo de trueque, pero ahora tan íntimo que algunas células colaboradoras viven físicamente dentro de su célula patrón o huésped, como los mercaderes que comerciaban dentro del templo. Tales ideas tienen sus raíces en los comienzos del siglo xx, y recuerdan la tectónica de placas. «Parece» como si África y Sudamérica hubieran estado unidas en el pasado, y después se hubieran separado, pero esta idea infantil fue ridiculizada por absurda durante mucho tiempo. Asimismo, algunas de las estructuras del interior de las células complejas tienen aspecto de bacteria, e incluso dan la impresión de que crecen y se dividen independientemente. Quizá la explicación realmente era tan simple como esto: ¡son bacterias!

Al igual que la tectónica de placas, estas ideas se adelantaron a su tiempo, y se tuvo que aguardar hasta la era de la biología molecular, en la década de

1960, para poder presentar una argumentación convincente. Esto lo hizo Margulis para dos estructuras especializadas del interior de las células: las mitocondrias, sede de la respiración, en las que el alimento se quema en oxígeno para proporcionar la energía necesaria para vivir, y los cloroplastos, los motores de la fotosíntesis en las plantas, que convierten la energía solar en energía química. Ambos tipos de «orgánulos» (literalmente, órganos en miniatura) conservan minúsculos genomas especializados propios, cada uno de ellos con un puñado de genes que codifican como máximo unas pocas docenas de proteínas implicadas en la mecánica de la respiración o de la fotosíntesis. Las secuencias exactas de estos genes acabaron por poner punto final a la especulación: en resumen, mitocondrias y cloroplastos proceden realmente de bacterias. Pero observe el lector que digo «proceden». Ya no son bacterias, y no tienen ninguna independencia real, pues la inmensa mayoría de los genes necesarios para su existencia (al menos 1.500 de dichos genes) se encuentran en el núcleo, el «centro de control» genético de la célula.

Margulis estaba en lo cierto en lo que respecta a las mitocondrias y los cloroplastos; en la década de 1980 quedaban pocas dudas. Pero su empresa era mucho mayor: para Margulis, toda la célula compleja, que ahora se conoce generalmente como célula *eucariota* (del griego, que significa «núcleo verdadero»), estaba hecha de retales de simbiosis. Según su opinión, otras muchas partes de la célula compleja, notablemente los cilios (los «piececillos» de Leeuwenhoek), derivaban también de bacterias (de espiroquetas en el caso de los cilios). Había habido una larga sucesión de fusiones, que Margulis formalizó ahora como la «teoría de la endosimbiosis serial». No sólo las células individuales, sino todo el mundo era una enorme red colaborativa de bacterias: Gaia, una teoría de la que fue pionera junto a James Lovelock. Mientras que el concepto de Gaia ha gozado en los últimos años de un renacimiento en la guisa más formal de la «ciencia del sistema Tierra» (eliminando la teleología original de Lovelock), la teoría de que las células «eucariotas» complejas son un conjunto de bacterias tiene mucho menos respaldo. La mayoría de las estructuras de la célula no tienen el aspecto de haber derivado de bacterias, y no hay nada en los genes que sugiera dicha procedencia. De modo que Margulis estaba en lo cierto con respecto a algunas cosas y casi con toda seguridad equivocada con respecto a otras. Pero su espíritu de luchar por una causa, su enérgica feminidad, su rechazo de la competencia darwiniana y su tendencia a creer en teorías conspiratorias, supusieron que cuando murió prematuramente de una apoplejía en 2011, su herencia era decididamente ambivalente. Una heroína

feminista para algunos y una bomba de relojería para otros, gran parte de su herencia, lamentablemente, estaba muy alejada de la ciencia.

La revolución número dos fue la revolución filogenética: el abolengo de los genes. La posibilidad ya la había anticipado Francis Crick en 1958. Con su aplomo característico, escribió:

Los biólogos han de darse cuenta de que no pasará mucho tiempo antes de que tengamos una materia que podría llamarse «taxonomía de proteínas»: el estudio de las secuencias de aminoácidos de las proteínas de un organismo, y la comparación de las mismas entre especies. Puede argumentarse que estas secuencias son la expresión más delicada posible del fenotipo de un organismo y que escondidas en su interior puede haber junto a ellas enormes cantidades de información evolutiva.

Y he aquí que esto es lo que ocurrió. En la actualidad la biología trata sobre todo de la información escondida en las secuencias de proteínas y genes. Ahora ya no comparamos directamente las secuencias de aminoácidos, sino las secuencias de letras en el DNA (que codifica las proteínas), que confieren una sensibilidad todavía mayor. Pero a pesar de toda su visión, ni Crick ni nadie más empezaron siquiera a imaginar los secretos que realmente surgieron de los genes.

El revolucionario con cicatrices^[2] fue Carl Woese. En investigaciones que inició sin alharaca en la década de 1960 y que no dieron fruto hasta una década más tarde, Woese seleccionó un único gen para comparar entre especies. Evidentemente, dicho gen tenía que estar presente en todas las especies. Más todavía: había de servir para la misma finalidad. Dicha finalidad había de ser tan fundamental, tan importante para la célula, que incluso cambios menores en su función habían de ser penalizados por la selección natural. Si la mayoría de los cambios es eliminada, lo que queda tiene que estar relativamente invariado: habrá evolucionado de manera extremadamente lenta y habrá cambiado poco a lo largo de extensos períodos de tiempo. Esto es necesario si queremos comparar las diferencias que se acumulan entre especies a lo largo de, literalmente, miles de millones de años, para construir un gran árbol de la vida que se remonte hasta el principio. Esta era la escala de la ambición de Woese. Teniendo en cuenta todos estos requisitos, dedicó su atención a una propiedad básica de todas las células, la capacidad de fabricar proteínas.

Las proteínas se ensamblan en nanomáquinas notables que se encuentran en todas las células, llamadas ribosomas. Con excepción de la doble hélice icónica del DNA, nada es más simbólico de la era informacional de la biología que el ribosoma. Su estructura resume asimismo una contradicción que es difícil que la mente humana pueda comprender: la escala. El ribosoma

es inimaginablemente diminuto. Las células ya son microscópicas. Durante la mayor parte de la historia humana no teníamos idea de su existencia. Los ribosomas son todavía más pequeños por varios órdenes de magnitud. El lector tiene 13 *millones* de ellos en una única célula de su hígado. Pero los ribosomas no sólo son incomprensiblemente pequeños; a la escala de los átomos, son superestructuras enormes y refinadas. Están compuestos por decenas de subunidades sustanciales, partes móviles de maquinaria que actúan con más precisión todavía que una cadena de montaje automática de una fábrica. No se trata de una exageración. Imprimen en la «cinta de télex» el código que codifica una proteína, y traducen con precisión su secuencia, letra a letra, en la misma proteína. Para hacerlo, reclutan a todos los elementos básicos (los aminoácidos) necesarios, y los conectan en una larga cadena, con su orden especificado por el código. Los ribosomas tienen una tasa de error de alrededor de una letra en cada 10.000, mucho más baja que la tasa de defectos en nuestros propios procesos de fabricación de alta calidad. Y operan a una tasa de unos 10 aminoácidos por segundo, y construyen proteínas enteras con cadenas que comprenden cientos de aminoácidos en menos de un minuto. Woese eligió una de las subunidades del ribosoma, una única pieza de la máquina, por así decirlo, y comparó su secuencia en especies diferentes, desde bacterias como *Escherichia coli* hasta levaduras y hasta los humanos.

Sus descubrimientos fueron una revelación, y pusieron patas arriba la concepción que teníamos del mundo. Woese podía distinguir sin ninguna dificultad entre las bacterias y los eucariotas complejos, y estableció el árbol ramificado del parentesco genético dentro de cada uno de estos grupos magistrales y entre ellos. La única sorpresa en ello era la poca diferencia que hay entre plantas, animales y hongos, los grupos que la mayoría de los biólogos han pasado la vida estudiando. Lo que nadie anticipaba era la existencia de un tercer dominio^[3] de la vida. Algunas de estas células sencillas se conocían desde hacía siglos, pero se habían considerado, equivocadamente, como bacterias. Tienen el aspecto de bacterias. Exactamente como las bacterias: igualmente minúsculas e igualmente carentes de estructura discernible. Pero la diferencia en sus ribosomas era como la sonrisa del gato de Cheshire, que revelaba la presencia de un tipo de ausencia diferente. Este nuevo grupo podía carecer de la complejidad de los eucariotas, pero los genes y proteínas que poseían eran sorprendentemente distintos de los de las bacterias. Este segundo grupo de células simples acabó conociéndose como *arqueos*, porque se sospechaba que eran incluso más

antiguos que las bacterias, lo que probablemente no es cierto; las hipótesis modernas consideran que son igual de antiguos. Pero al nivel arcano de sus genes y su bioquímica, la brecha entre las bacterias y los arqueos es tan grande como la que hay entre las bacterias y los eucariotas (nosotros). Casi literalmente. En el famoso árbol de la vida de Woese, de los «tres reinos», arqueos y eucariotas son «grupos hermanos», que comparten un antepasado común relativamente reciente.

En algunos aspectos, arqueos y eucariotas tienen efectivamente mucho en común, especialmente en términos de flujo de información (la manera en que leen sus genes y los convierten en proteínas). En esencia, los arqueos poseen unas cuantas máquinas moleculares refinadas que se parecen a las de los eucariotas, aunque con menos partes: las semillas de la complejidad eucariota. Woese rechazó aceptar ninguna brecha morfológica profunda entre bacterias y eucariotas, pero propuso tres reinos equivalentes, cada uno de los cuales había explorado vastos ámbitos de espacio evolutivo, y a ninguno de los cuales se le podía conferir precedencia. Rechazó de la manera más contundente el antiguo término «procariota» (que significa, literalmente, «antes del núcleo», y que podría aplicarse tanto a los arqueos como a las bacterias) pues no había nada en su árbol que sugiriera una base genética para tal distinción. Por el contrario, dibujó a los tres dominios remontándose directamente al pasado más profundo, en el que compartían un misterioso antepasado común, del que, de alguna manera, habían «cristalizado». Hacia el final de su vida, Woese se convirtió casi en un místico acerca de estas fases primitivas de la evolución, y exigió una concepción más holística de la vida. Esto es irónico, dado que la revolución que provocó se basaba en un análisis totalmente reduccionista de un único gen. No cabe duda de que bacterias, arqueos y eucariotas son grupos genuinamente distintos y que la revolución de Woese era real; pero su receta para el holismo, de tener en cuenta organismos enteros y genomas completos, está ahora mismo abriendo la puerta a la tercera revolución celular... que anula la de Woese.

Esta tercera revolución no ha terminado todavía. Es un poco más sutil en su razonamiento, pero es la que golpea más fuerte. Está basada en las dos primeras revoluciones, y específicamente en la pregunta: ¿cómo se relacionan estas dos revoluciones? El árbol de Woese ilustra la divergencia de un gen fundamental en los tres reinos de la vida. Margulis, en contraste, tiene genes procedentes de diferentes especies que convergen juntos en las fusiones y adquisiciones de la endosimbiosis. Si se ilustra como un árbol, esto es la fusión de las ramas, no la bifurcación, que es lo opuesto de Woese. ¡No

pueden tener razón los dos! Tampoco tienen por qué estar ambos totalmente equivocados. La verdad, como con tanta frecuencia ocurre en ciencia, se halla en algún punto intermedio. Pero no se piense que esto lo convierte en un compromiso. La respuesta que está surgiendo es más emocionante que cualquiera de las dos alternativas.

Sabemos que las mitocondrias y los cloroplastos proceden efectivamente de bacterias por endosimbiosis, pero que otras partes de las células complejas evolucionaron probablemente por medios convencionales. La pregunta es: ¿cuándo, exactamente? Los cloroplastos se encuentran sólo en las algas y las plantas, de modo que lo más probable es que se adquirieran únicamente en un antepasado de estos grupos. Esto los sitúa en una adquisición relativamente tardía. Las mitocondrias, en cambio, se encuentran en todos los eucariotas (hay un trasfondo que examinaremos en el capítulo 1), de modo que tuvieron que haber sido una adquisición más temprana. Pero ¿cuánto más temprana? Dicho de otra manera, ¿qué tipo de célula captó las mitocondrias? La idea general de los libros de texto es que se trataba de una célula bastante refinada, algo así como una ameba, un depredador que podía desplazarse, cambiar de forma y envolver a otras células mediante un proceso denominado fagocitosis. En otras palabras, las mitocondrias se adquirieron por parte de una célula que no estaba tan lejos de convertirse en un miembro completo de los eucariotas. Ahora sabemos que esto es erróneo. A lo largo de los últimos años, la comparación de un gran número de genes en muestras más representativas de diversas especies ha llegado a la conclusión inequívoca de que la célula patrón o huésped era en realidad un arqueos: una célula del dominio Arqueos. Todos los arqueos son procariotas. Por definición, carecen de núcleo, de sexo y de todas las demás características de la vida compleja, entre ellas la fagocitosis. En términos de su complejidad morfológica, la célula patrón no tenía prácticamente ninguna. Después, de alguna manera, adquirió las bacterias que acabarían convirtiéndose en mitocondrias. Sólo *entonces* adquirió por evolución todas aquellas características complejas. Si ello fue así, el origen singular de la vida compleja tuvo que haber *dependido* de la adquisición de las mitocondrias. De algún modo, ellas lo desencadenaron.

Esta proposición radical (que la vida compleja surgió de una endosimbiosis singular entre una célula patrón de arqueos y las bacterias que se convirtieron en mitocondrias) la predijo en 1998 Bill Martin, un biólogo evolutivo librepensador que era intuitivo y brillante, sobre la base del extraordinario mosaico de genes en las células eucariotas, un mosaico que en gran parte descubrió el propio Martin. Tomemos una ruta bioquímica

concreta, por ejemplo la fermentación. Los arqueos la realizan de una manera y las bacterias de una manera muy distinta; los genes implicados son diferentes. Los eucariotas han tomado algunos genes de las bacterias y algunos otros de los arqueos, y los han entretejido en una ruta compuesta y unida firmemente. Esta intrincada fusión de genes no se aplica simplemente a la fermentación, sino a casi todos los procesos bioquímicos en las células complejas. ¡Es una situación intolerable!

Martin pensó en todo esto en gran detalle. ¿Por qué la célula patrón adquirió tantos genes de sus propios endosimbiontes, y por qué los integró de manera tan firme en su propia estructura, sustituyendo en el proceso muchos de sus propios genes? Su respuesta, junto a Miklós Müller, es la llamada hipótesis del hidrógeno. Martin y Müller adujeron que la célula patrón era un arqueo, capaz de crecer a partir de dos gases simples, el hidrógeno y el dióxido de carbono. El endosimbionte (la futura mitocondria) era una bacteria versátil (lo que es perfectamente normal para las bacterias), que proporcionaba a su célula patrón el hidrógeno necesario para crecer. Los detalles de esta relación, deducidos paso a paso sobre una base lógica, explican por qué una célula que empezó viviendo a base de gases simples acabaría buscando sustancias orgánicas (alimento) para suministrarlas a sus propios endosimbiontes. Pero este no es el punto importante para nosotros aquí. El punto destacado es: Martin predijo que la vida compleja surgió mediante una endosimbiosis *singular* entre sólo dos células. Predijo que la célula patrón era un arqueo, que carecía de la complejidad barroca de las células eucariotas. Predijo que nunca hubo una célula eucariota simple e intermedia, que carecía de mitocondrias; la adquisición de mitocondrias y el origen de la vida compleja fue un acontecimiento único. Y predijo que todos los rasgos complicados de las células complejas, desde el núcleo hasta el sexo y la fagocitosis, surgieron por evolución *después* de la adquisición de las mitocondrias, en el contexto de esta endosimbiosis única. Esta es una de las intuiciones más relevantes en biología evolutiva, y merece ser mucho mejor conocida. Y lo sería, si no se confundiera tan fácilmente con la teoría de la endosimbiosis serial (que veremos que no hace ninguna de las mismas predicciones). Todas estas predicciones explícitas han sido corroboradas totalmente por las investigaciones genómicas de las dos últimas décadas. Es un monumento a la potencia de la lógica bioquímica. Si hubiera un premio Nobel en Biología, nadie lo merecería más que Bill Martin.

Y de esta manera hemos vuelto al principio. Sabemos muchísimas cosas, pero todavía no sabemos por qué la vida es como es. Sabemos que las células

complejas surgieron en una única ocasión en 4.000 millones de años de evolución, a través de una endosimbiosis singular entre un arqueos y una bacteria (Figura 1). Sabemos que los rasgos de la vida compleja surgieron como resultado de esta unión; pero todavía no sabemos por qué estos rasgos particulares surgieron en los eucariotas, mientras que no mostraron ninguna señal de aparecer por evolución ni en las bacterias ni en los arqueos. No sabemos qué fuerzas limitan a bacterias y arqueos: por qué permanecen morfológicamente simples, a pesar de ser tan diferentes en su bioquímica, tan variados en sus genes, tan versátiles en su capacidad de extraer vida de gases y rocas. Lo que tenemos es una estructura radicalmente nueva en la que abordar el problema.

Creo que la pista reside en el extraño mecanismo de generación de energía biológica en las células. Este raro mecanismo ejerce limitaciones físicas generalizadas pero poco apreciadas en las células. Esencialmente, todas las células vivas se proporcionan energía mediante el flujo de protones (átomos de hidrógeno cargados positivamente), en lo que supone una especie de electricidad (proticidad), con protones en lugar de electrones. La energía que obtenemos al quemar el alimento en la respiración se utiliza para bombear protones a través de una membrana, que forman un acúmulo en un lado de dicha membrana. El flujo de protones desde este acúmulo puede utilizarse para proporcionar trabajo, de la misma manera que lo hace una turbina en una presa hidroeléctrica. El uso de gradientes de protones a través de membranas para proporcionar energía a las células fue algo totalmente imprevisto. Propuesto por primera vez en 1961 y desarrollado a lo largo de las tres décadas siguientes por parte de uno de los científicos más originales del siglo xx, Peter Mitchell, se ha dicho de esta idea que era la más contraria al sentido común en biología desde Darwin, y la única que es comparable a las ideas de Einstein, Heisenberg y Schrödinger en física. Al nivel de las proteínas, ahora sabemos en detalle cómo funciona la energía de los protones. También sabemos que el uso de gradientes de protones es universal en toda la vida en la Tierra: la energía de los protones es una parte tan integral de toda la vida como lo es el código genético universal. Pero no sabemos casi nada de cómo o por qué surgió por vez primera por evolución este mecanismo de aprovechamiento de la energía contrario al sentido común. De modo que me parece que en la actualidad existen dos grandes incógnitas en el centro mismo de la biología: por qué la vida surgió por evolución de la sorprendente manera en que lo hizo, y por qué las células funcionan con energía producida de esta manera tan peculiar.

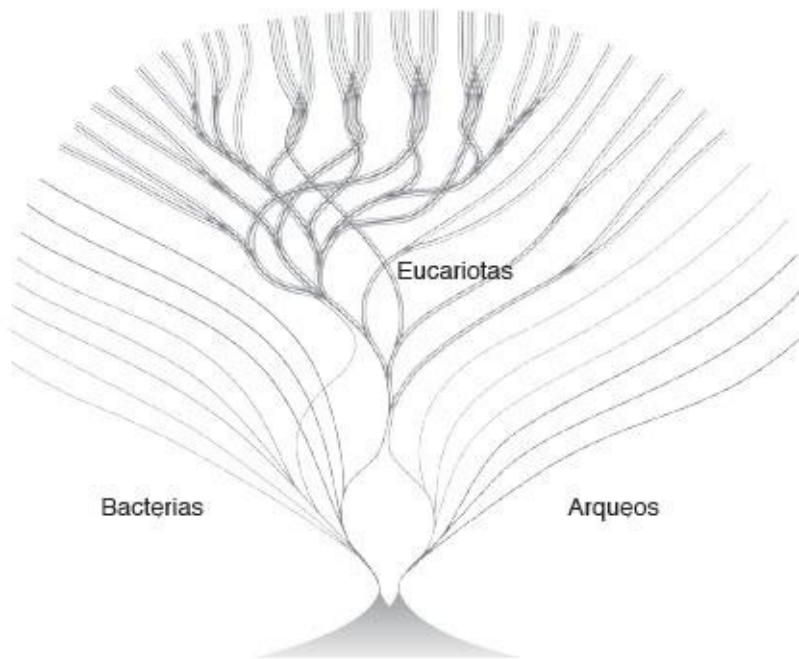


FIG. 1. **Un árbol de la vida que muestra el origen quimérico de las células complejas.** Un árbol compuesto que refleja genomas completos, tal como lo dibujó Bill Martin en 1998, y que muestra los tres reinos de bacterias, arqueos y eucariotas. Los eucariotas tienen un origen quimérico, en el que se fusionan genes de una célula arquea patrón y un endosimbionte bacteriano, y el patrón arqueo evoluciona en último término hasta convertirse en la célula eucariota, morfológicamente compleja, y los endosimbiontes se convierten en las mitocondrias. Un grupo de eucariotas adquirió posteriormente un segundo endosimbionte bacteriano, que se convirtió en los cloroplastos de algas y plantas.

Este libro es un intento de dar respuesta a estas preguntas, que creo que están fuertemente entrelazadas. Espero convencer al lector de que la energía es fundamental para la evolución, que sólo podemos comprender las propiedades de la vida si ponemos la energía en la ecuación. Quiero mostrar al lector que esta relación entre energía y vida se remonta al inicio: que las propiedades fundamentales de la vida surgieron necesariamente del desequilibrio de un planeta inquieto. Quiero mostrarle que el origen de la vida fue impulsado por un flujo de energía, que los gradientes de protones fueron básicos para la aparición de las células y que su uso limitó la estructura de bacterias y arqueos. Quiero demostrar que estas limitaciones dominaron la evolución posterior de las células, haciendo que bacterias y arqueos permanecieran para siempre simples en su morfología, a pesar de su virtuosismo bioquímico. Quiero demostrar que un acontecimiento raro, una endosimbiosis en la que una bacteria se introdujo en un arqueo, rompió estas limitaciones, permitiendo así la evolución de células muchísimo más complejas. Quiero mostrar al lector que esto no fue fácil, que la relación íntima entre células, una de las cuales vivía dentro de otra, explica por qué los

organismos morfológicamente complejos surgieron sólo una vez. Espero conseguir más, persuadir al lector de que esta relación íntima predice realmente algunas de las propiedades de las células complejas. Estas características incluyen el núcleo, el sexo, dos sexos e incluso la distinción entre la línea germinal inmortal y el cuerpo mortal: los orígenes de una duración definida de la vida y de una muerte determinada genéticamente. Finalmente, deseo convencer al lector de que pensar en estos términos energéticos nos permite predecir aspectos de nuestra propia biología, notablemente una profunda transacción evolutiva entre la fertilidad y la eficacia biológica en la juventud, por un lado, y el envejecimiento y la enfermedad, por el otro. Quisiera creer que estas ideas puedan ayudarnos a mejorar nuestra propia salud, o al menos a comprenderla mejor.

En ciencia, actuar como un abogado puede estar mal visto, pero existe una magnífica tradición de hacer precisamente esto en biología, que se remonta al mismo Darwin; su autor dijo de *El origen de las especies* que era «una larga controversia». Un libro sigue siendo todavía la mejor manera de exponer una visión de cómo los hechos pueden estar relacionados entre sí en todo el entramado de la ciencia: una hipótesis que da sentido a la forma de las cosas. Peter Medawar describió una hipótesis como un salto imaginativo a lo desconocido. Una vez se efectúa el salto, una hipótesis se convierte en un intento de contar un relato que sea comprensible en términos humanos. Para ser ciencia, la hipótesis ha de hacer predicciones que sean demostrables. En ciencia no hay mayor ofensa que decir que una argumentación «ni siquiera es errónea», que es invulnerable a la refutación. Por ello, en este libro plantearé una hipótesis (contaré un relato coherente) que conecta la energía y la evolución. Lo haré con el detalle suficiente para que pueda demostrarse que estoy equivocado, al tiempo que escribiré de la manera más accesible y más apasionante que pueda. Este relato se basa en parte en mi propia investigación (el lector encontrará los artículos originales en la Bibliografía), y en parte en la de otros. He colaborado de manera muy fructífera con Bill Martin en Düsseldorf, de quien he descubierto que tiene una asombrosa cualidad de estar en lo cierto, y con Andrew Pomiankowski, un genetista evolutivo con mente de matemático y el mejor de los colegas del University College de Londres; y con varios estudiantes de doctorado muy capaces. Ha sido un privilegio y un placer enorme, y nos encontramos sólo en los inicios de un viaje inmenso.

He intentado hacer que este libro sea breve y ajustado al tema, reduciendo las digresiones y los relatos interesantes pero no relacionados. El libro es una

argumentación, tan simple o detallada como es necesario. No carece de metáforas y (así lo espero) detalles entretenidos; esto es vital para hacer que un libro basado en la bioquímica resulte interesante para un público general. Pocos de entre nosotros podemos visualizar fácilmente el extraño paisaje submicroscópico de moléculas gigantes que interactúan, que son la verdadera materia de la vida. Pero la cuestión es la misma ciencia, y esto ha modelado mi manera de escribir. Llamar a las cosas por su nombre es una virtud anticuada y buena. Es algo sucinto, y nos lleva directamente al grano; el lector pronto se sentiría molesto si yo insistiera en recordarle a cada pocas páginas que una pala es un utensilio para excavar que se emplea para enterrar a la gente. Aunque es menos útil llamar mitocondria a una mitocondria, resulta asimismo incómodo escribir cada vez lo siguiente: «Todas las células grandes y complejas, como las nuestras, contienen centrales energéticas en miniatura, que hace mucho tiempo derivaron de bacterias de vida libre, y que en la actualidad proporcionan esencialmente todas nuestras necesidades de energía». En cambio, podría escribir: «Todos los eucariotas poseen mitocondrias». Esto es más claro y tiene un efecto mayor. Una vez que uno se siente cómodo con unos cuantos términos, estos aportan mayor información, y de manera tan sucinta que en este caso plantean de inmediato una pregunta: ¿y cómo ocurrió esto? Esto conduce directamente al borde de lo desconocido, a la ciencia más interesante. De modo que he intentado evitar la terminología técnica innecesaria, y he incluido recordatorios ocasionales del significado de los términos; pero, aparte de esto, espero que el lector acabe familiarizándose con los términos recurrentes. Como medida de seguridad adicional, he incluido también un breve glosario de los términos principales al final del libro. Con su consulta ocasional, espero que este libro sea totalmente accesible para quien esté interesado.

¡Y espero sinceramente que el lector se interese! A pesar de todo su carácter extraño, este mundo nuevo y valiente^[4] es genuinamente apasionante: las ideas, las posibilidades, el inicio de la comprensión de nuestro lugar en este enorme universo. Esbozaré el contorno de un paisaje nuevo y en gran parte no cartografiado, una perspectiva que se extiende desde el origen mismo de la vida hasta nuestra propia salud y moral. Esta extensión colosal está unida, por suerte, por unas pocas ideas sencillas que se relacionan con gradientes de protones a través de membranas. Para mí, los mejores libros de biología, desde Darwin, han sido los que plantean discusiones. Este libro aspira a seguir esta tradición. Argumentaré que la energía ha limitado la evolución de la vida sobre la Tierra; que las mismas fuerzas debieran de ser

de aplicación en otros lugares del universo; y que una síntesis de energía y evolución podría ser la base de una biología más predictiva, que nos ayudara a comprender por qué la vida es como es, no sólo en la Tierra, sino dondequiera que pudiera existir en el universo.

PARTE I

EL PROBLEMA

¿Qué es la vida?



Imperturbables noche y día, los radiotelescopios escudriñan los cielos. Cuarenta y dos de ellos se encuentran esparcidos en un grupo poco definido en la sierra cubierta de maleza del norte de California. Sus cuencos blancos parecen caras inexpresivas, todas dirigidas al unísono y esperanzadas hacia algún punto situado más allá del horizonte, como si se tratara de un punto de reunión para invasores extraterrestres que intentaran ir a casa. La incongruencia es apropiada. Los telescopios pertenecen al SETI,^[1] la búsqueda de inteligencia extraterrestre, una organización que ha estado explorando los cielos en busca de señales de vida desde hace medio siglo, infructuosamente. Incluso los protagonistas no son demasiado optimistas acerca de sus probabilidades de éxito; pero cuando la financiación se agotó hace algunos años, un llamamiento directo al público pronto hizo que el Conjunto de Telescopios Allen estuviera de nuevo operativo. Según mi opinión, la empresa es un símbolo conmovedor del inseguro sentido de la humanidad acerca de nuestro lugar en el universo, y en realidad de la fragilidad de la propia ciencia; tecnología de ciencia ficción tan inescrutable que parece omnisciencia, dedicada a un sueño tan ingenuo que apenas tiene base científica: que no estamos solos en el universo.

Incluso si el conjunto no consigue nunca detectar vida, sigue siendo valioso. Quizá no sea posible observar en el sentido opuesto a través de estos telescopios, pero este es su poder real. ¿Qué es exactamente lo que esperamos encontrar ahí afuera? ¿Acaso la vida en otros lugares del universo será tan parecida a nosotros que también emplea ondas de radio? ¿Pensamos que la vida en otros lugares tiene que estar basada en el carbono? ¿Necesitará agua? ¿Oxígeno? En realidad, estas preguntas no son acerca de la constitución de la vida en algún otro lugar del universo: se refieren a la vida en la Tierra, acerca de por qué la vida es de la manera como la conocemos. Estos telescopios son

espejos, que reflejan estas preguntas a los biólogos terrestres. El problema es que la ciencia tiene que ver con predicciones. Las cuestiones más apremiantes de la física son acerca de *por qué* las leyes de la física son como son: ¿qué principios fundamentales predicen las propiedades conocidas del universo? La biología es menos predictiva, y no tiene leyes comparables a las de la física, pero aun así la capacidad predictiva de la biología evolutiva es embarazosamente mala. Sabemos muchísimas cosas sobre los mecanismos moleculares de la evolución y sobre la historia de la vida en nuestro planeta, pero muchas menos sobre qué partes de esa historia son azar (trayectorias que podrían haberse desarrollado de manera muy diferente en otros planetas) y qué pizcas están dictadas por las leyes o las limitaciones físicas.

Y ello no se debe a falta de esfuerzo. Este terreno es el patio en el que juegan premios Nobel jubilados y otras figuras señeras de la biología; pero a pesar de toda su sabiduría e intelecto, no consiguen empezar a ponerse de acuerdo entre ellos. Hace cuarenta años, en los albores de la biología molecular, el biólogo francés Jacques Monod escribió su famoso libro *Le Hasard et la Nécessité*, que propugna de manera sombría que el origen de la vida en la Tierra fue un accidente anómalo, y que estamos solos en un universo vacío. Las líneas finales del libro se acercan a la poesía, una amalgama de ciencia y metafísica:

La antigua alianza está ya rota; el hombre sabe al fin que está solo en la inmensidad indiferente del universo, de donde surgió por azar. Igual que su destino, su deber no está escrito en ninguna parte. Puede escoger entre el reino arriba o la oscuridad abajo.

Desde entonces, otros han argumentado en el sentido opuesto: que la vida es un resultado inevitable de la química cósmica. Surgirá rápidamente, casi en todas partes. Una vez la vida medra en un planeta, ¿qué ocurre a continuación? De nuevo, no hay un consenso. Las limitaciones ingenieriles pueden obligar a la vida a seguir rutas convergentes hasta lugares parecidos, con independencia de dónde empezó. Debido a la gravedad, es probable que los animales que vuelen sean livianos y posean algo parecido a alas. En un sentido más general, puede ser necesario que la vida sea celular, compuesta de pequeñas unidades que mantengan sus entrañas diferentes del mundo exterior. Si tales restricciones son dominantes, la vida en otras partes puede parecerse mucho a la vida en la Tierra. Y al revés; quizá impere la contingencia: la estructura de la vida depende de los supervivientes aleatorios de accidentes globales como el impacto del asteroide que aniquiló a los dinosaurios. Hagamos retroceder el reloj hasta la época del Cámbrico, hace

quinientos millones de años, cuando los animales aparecieron por primera vez y de forma explosiva en el registro fósil, y dejemos que de nuevo avance. ¿Sería este mundo paralelo semejante al nuestro? Quizá las colinas estarían llenas de gigantescos pulpos terrestres.

Una de las razones para disponer telescopios encarados hacia el espacio es que en la Tierra tratamos con un tamaño muestral de uno. Desde un punto de vista estadístico, no podemos decir qué limitó la evolución de la vida en la Tierra, si es que algo lo hizo. Pero si esto fuera cierto, no habría base para escribir este libro, o cualquier otro. Las leyes de la física se aplican en todo el universo, como hacen las propiedades y la abundancia de los elementos, de ahí la química plausible. La vida en la Tierra posee muchas propiedades extrañas que durante siglos han desafiado a la mente de los mejores biólogos: características tales como el sexo y el envejecimiento. Si a partir de primeros principios (a partir de la constitución química del universo) pudiéramos predecir por qué surgieron dichas características, por qué la vida es como es, entonces tendríamos otra vez acceso al mundo de la probabilidad estadística. La vida en la Tierra no es realmente una muestra de uno, sino que a efectos prácticos es una variedad infinita de organismos que evolucionan a lo largo de un tiempo infinito. Pero la teoría evolutiva no predice, a partir de primeros principios, por qué la vida en la Tierra tomó la dirección que tomó. Con ello no quiero decir que piense que la teoría evolutiva es errónea (no lo es), sino simplemente que no es predictiva. Mi argumento en este libro es que en realidad hay fuertes limitaciones a la evolución (limitaciones energéticas) que sí que hacen posible predecir algunos de los rasgos más fundamentales de la vida a partir de primeros principios. Antes de poder abordar estas limitaciones, hemos de considerar por qué la biología evolutiva no es predictiva, y por qué estas restricciones energéticas han pasado desapercibidas en gran medida; de hecho, por qué apenas nos hemos dado cuenta de que existe un problema. Únicamente en los últimos años ha resultado aparente sin ambages, y sólo para aquellos que siguen la biología evolutiva, que existe una discontinuidad profunda e inquietante en el meollo mismo de la biología.

Hasta cierto punto, podemos culpar al DNA de este lamentable estado de cosas. Irónicamente, puede decirse que la era moderna de la biología molecular, y de toda la extraordinaria tecnología del DNA que conlleva, se inició con un físico, específicamente con la publicación del libro de Erwin Schrödinger *What is Life?*^[2] en 1944. Schrödinger planteó dos puntos clave: primero, que de alguna manera la vida resiste la tendencia universal a la

descomposición, el aumento de entropía (desorden) que estipula la segunda ley de la termodinámica; y segundo, que el truco de la evasión local que la vida hace de la entropía reside en los genes. Propuso que el material genético es un cristal «aperiódico», que no posee una estructura estrictamente repetitiva, y de ahí que pueda actuar como un «código», que según dicen es la primera vez que se utilizó el término en la literatura biológica. El propio Schrödinger suponía, junto con la mayoría de los biólogos de la época, que el cuasicristal en cuestión tenía que ser una proteína; pero al cabo de una década frenética, Crick y Watson habían inferido la estructura cristalina del propio DNA. En su segundo artículo en *Nature* en 1953, escribieron: «Por lo tanto, parece probable que la secuencia precisa de las bases sea el código que porta la información genética». Esta frase es la base de la biología moderna. En la actualidad, la biología es información, las secuencias de genomas se disponen *in silico*^[3] y la vida se define en términos de transferencia de información.

Los genomas son la puerta de entrada a un país encantado. Las resmas de código, 3.000 millones de letras en nuestro caso, se leen como una novela experimental, un relato ocasionalmente coherente en cortos capítulos entrecortados por bloques de texto repetitivo, versos, páginas en blanco, oleadas de conciencia: y una puntuación peculiar. Una proporción minúscula de nuestro propio genoma, menos del 2 %, codifica proteínas; una porción mayor es reguladora; y la función del resto es susceptible de causar broncas desmedidas entre científicos que de otro modo son educados.^[4] Esto aquí no tiene mayor importancia. Lo que es claro es que los genomas pueden codificar hasta decenas de miles de genes y una gran cantidad de complejidad regulatoria, capaz de especificar todo lo necesario para transformar una oruga en una mariposa o un niño en un humano adulto. La comparación de los genomas de animales, plantas, hongos y amebas unicelulares demuestra que entran en juego los mismos procesos. Podemos encontrar variantes de los mismos genes, los mismos elementos reguladores, los mismos replicadores egoístas (como los virus) y los mismos tramos de fruslerías repetitivas en genomas de tamaños y tipos enormemente diferentes. Las cebollas, el trigo y las amebas poseen más genes y más DNA que nosotros. Los anfibios, como las ranas y las salamandras, tienen tamaños de genoma que superan los dos órdenes de magnitud, y el genoma de algunas salamandras es 40 veces más largo que el nuestro, mientras que algunas ranas lo tienen de un tamaño que es menos de un tercio del nuestro. Si tuviéramos que resumir en una sola frase las limitaciones estructurales de los genomas, tendría que ser «cualquier cosa vale».

Esto es importante. Si los genomas son información, y no hay limitaciones importantes en el tamaño y la estructura del genoma, entonces tampoco hay limitaciones en la información. Esto no significa que no existan en absoluto limitaciones en los genomas. Es evidente que las hay. Las fuerzas que actúan sobre los genomas incluyen la selección natural, así como factores más aleatorios: duplicación accidental de genes, cromosomas o genomas enteros, inversiones, supresiones e invasiones de DNA parásito. El resultado de todo esto depende de factores tales como el nicho ecológico, la competencia entre especies y el tamaño de la población. Desde nuestro punto de vista, todos estos factores son impredecibles. Forman parte del ambiente. Si el ambiente está especificado de forma precisa, podremos llegar quizá a predecir el tamaño del genoma de una especie determinada. Pero un número infinito de especies viven en una variedad sin fin de microambientes, que van desde el interior de otras células hasta las ciudades humanas y hasta las profundidades presurizadas de los océanos. No es tanto «cualquier cosa vale» como «todo vale». Cabe esperar encontrar tanta variedad en los genomas como factores hay que actúan sobre ellos en estos ambientes diversos. Los genomas no predicen el futuro, sino que recuerdan el pasado: reflejan las exigencias de la historia.

Consideremos de nuevo otros mundos. Si la vida trata de información, y la información no está limitada, entonces no podemos predecir qué aspecto tendrá la vida en otro planeta, sólo que no contravendrá las leyes de la física. Tan pronto como ha surgido alguna forma de material hereditario, ya se trate de DNA o de otra cosa, entonces la trayectoria de la evolución se vuelve libre de restricciones por la información e impredecible a partir de primeros principios. Lo que aparezca realmente por evolución dependerá del ambiente exacto, de las contingencias de la historia y del ingenio de la selección. Pero volvamos a la Tierra. Esta afirmación es razonable para la enorme variedad de la vida tal como existe actualmente; pero, simplemente, no es verdad para la mayor parte de la larga historia de la Tierra. Durante miles de millones de años, parece que la vida estuvo limitada de maneras que no pueden interpretarse fácilmente en términos de genomas, historia o ambiente. Hasta hace poco, la peculiar historia de la vida en nuestro planeta estaba lejos de ser clara, e incluso en la actualidad existe mucho alboroto acerca de los detalles. Permítame el lector que esboce el panorama que está surgiendo, y que lo contraste con versiones más antiguas que ahora parecen ser erróneas.

Una breve historia de los primeros 2.000 millones de años de la vida

Nuestro planeta tiene unos 4.500 millones de años de antigüedad. Durante su historia inicial, durante unos 700 millones de años, estuvo arruinado por un duro bombardeo de asteroides, mientras el naciente sistema solar se asentaba. Un impacto colosal y temprano con un objeto del tamaño de Marte formó probablemente la Luna. A diferencia de la Tierra, cuya geología activa remueve continuamente la corteza, la superficie prístina de la Luna conserva pruebas de este bombardeo temprano en sus cráteres, que se han datado a partir de rocas que los astronautas del *Apollo* trajeron a la Tierra.

A pesar de la ausencia de rocas terrestres de edad comparable, existen todavía algunas pistas de las condiciones en la Tierra temprana. En particular, la composición de los circones (minúsculos cristales de silicato de circonio, de menor tamaño que granos de arena, que se encuentran en muchas rocas) sugiere que había océanos mucho antes de lo que se pensaba. Podemos decir a partir de la datación con uranio que algunos de estos cristales asombrosamente robustos se formaron hace entre 4.000 y 4.400 millones de años, y después se acumularon como granos detríticos en rocas sedimentarias. Los cristales de circón se comportan como minúsculas jaulas que atrapan contaminantes químicos, lo que refleja el ambiente en el que se formaron. La química de los primeros circones sugiere que se formaron a temperaturas relativamente bajas, y en presencia de agua. Lejos de la imagen de un infierno volcánico, con océanos de lava hirviente, que las impresiones de los artistas captaron vívidamente en lo que técnicamente se denomina el período «Hadeano», los cristales de circón indican un mundo acuático más tranquilo con una superficie terrestre limitada.

Asimismo, la antigua idea de una atmósfera primordial repleta de gases tales como metano, hidrógeno y amoníaco, no soporta el escrutinio de los circones. Elementos traza como el cerio se incorporan a los cristales de circón sobre todo en su forma oxidada. El elevado contenido de cerio en los circones más antiguos sugiere que la atmósfera estaba dominada por gases oxidados que emanaban de volcanes, en especial dióxido de carbono, vapor de agua, nitrógeno gas y dióxido de azufre. Esta mezcla no es diferente en composición a la del aire en la actualidad, excepto que faltaba el oxígeno, que no fue abundante hasta mucho más tarde, después de la aparición de la fotosíntesis. Leer la constitución de un mundo que hace mucho tiempo que desapareció a partir de unos cristales de circón, pocos y dispersos, pone mucho peso en lo que no dejan de ser granos de arena, pero esto es mejor que no disponer de prueba alguna. Dicha evidencia conjura de manera consistente un planeta que era sorprendentemente parecido al que conocemos hoy en día.

Algún impacto ocasional de asteroides pudo haber vaporizado parcialmente los océanos, pero es improbable que hubiera afectado a cualesquiera bacterias que vivieran en los océanos profundos... si es que ya habían surgido por evolución.

Las primeras pruebas de vida son igualmente poco sólidas, pero pueden remontarse a algunas de las rocas más antiguas conocidas de Isua y Akilia, en el sudoeste de Groenlandia, que tienen unos 3.800 millones de años de antigüedad (véase la figura 2 para un cronograma). Estas pruebas no son en la forma de fósiles o de moléculas complejas derivadas de células vivas («biomarcadores»), sino que se trata simplemente de una ordenación no aleatoria de los átomos de carbono en el grafito. El carbono se encuentra en dos formas estables, o isótopos, que tienen masas marginalmente distintas.^[5] Los enzimas (proteínas que catalizan las reacciones en las células vivas) tienen una ligera preferencia por la forma más ligera, el carbono-12, que por lo tanto tiende a acumularse en la materia orgánica. El lector puede imaginar que los átomos de carbono son diminutas bolas de ping-pong: las bolas algo más pequeñas botan algo más rápidamente, de modo que es más probable que impacten en enzimas, y por ello es más probable que se conviertan en carbono orgánico. Por el contrario, la forma más pesada, el carbono-13, que constituye únicamente el 1,1 % del carbono total, tiene más probabilidades de quedarse en los océanos y puede en cambio acumularse cuando se precipita carbonato en rocas sedimentarias como la caliza. Estas minúsculas diferencias son consistentes hasta el extremo que a menudo se consideran diagnósticas de la vida. No sólo el carbono, sino otros elementos como el hierro, el azufre y el nitrógeno son fraccionados de manera parecida por las células vivas. Se ha informado de dicho fraccionamiento isotópico en las inclusiones de grafito en Isua y Akilia.

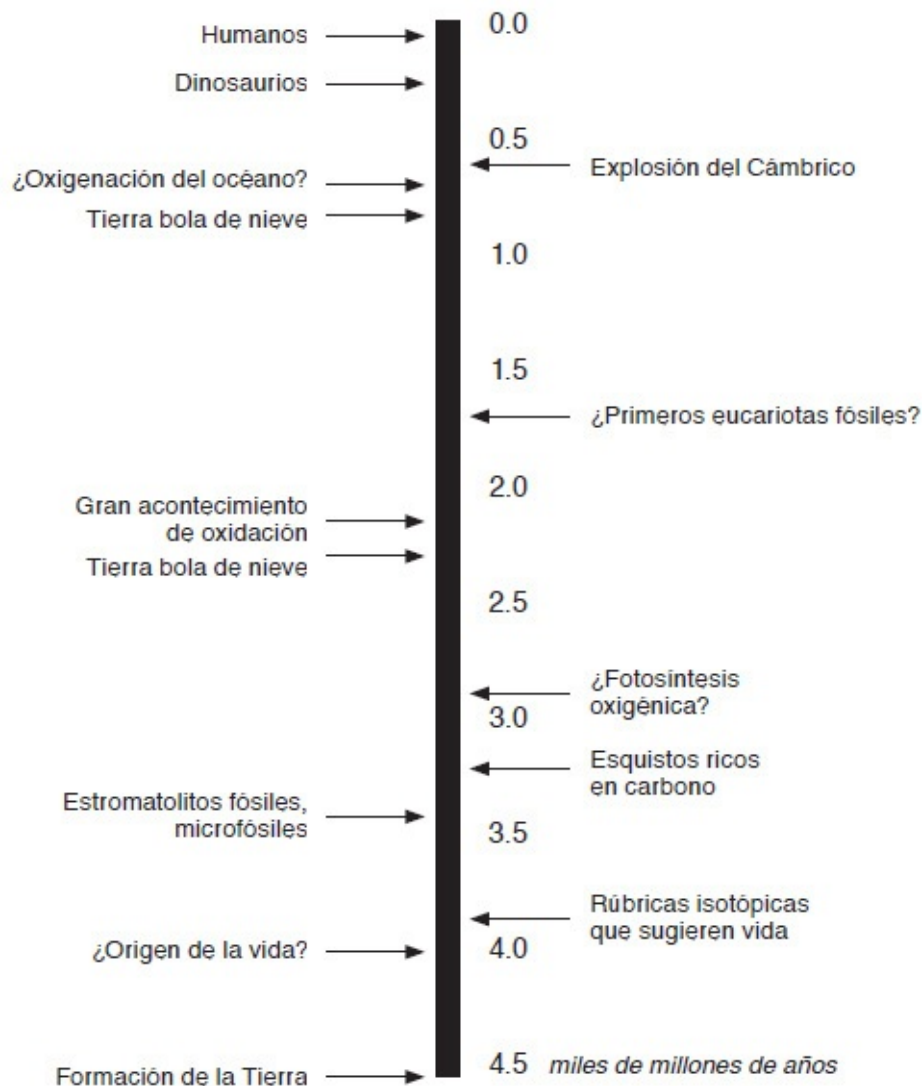


FIG. 2. **Un cronograma de la vida.** El cronograma muestra fechas aproximadas para algunos acontecimientos clave en la evolución temprana. Muchas de tales fechas son inciertas y abiertas al debate, pero la mayoría de las pruebas sugieren que bacterias y arqueos surgieron aproximadamente entre 1.500 y 2.000 millones de años antes que los eucariotas.

Se han puesto en tela de juicio todos los aspectos de este trabajo, desde la edad de las propias rocas hasta la existencia misma de los pequeños granos de carbono que se pretende que signifiquen presencia de seres vivos. Y todavía más: ha quedado claro que el fraccionamiento isotópico no es en absoluto algo único de la vida, sino que puede ser imitado, aunque de manera más débil, por procesos geológicos que tienen lugar en las fumarolas hidrotermales. Si las rocas de Groenlandia son realmente tan antiguas como parece, y si contienen ciertamente carbono fraccionado, esto no constituye todavía prueba de la existencia de vida. Esto puede parecer desalentador, pero en otro sentido no es menos de lo que cabría esperar. Argumentaré que la distinción entre un «planeta vivo» (un planeta geológicamente activo) y una

célula viva es sólo una cuestión de definición. No existe una línea divisoria estricta. La geoquímica da paso a la bioquímica sin solución de continuidad. Desde este punto de vista, el hecho de que no podamos distinguir entre geología y biología en estas rocas antiguas es adecuado. Aquí tenemos un planeta vivo que da origen a la vida, y los dos no pueden separarse sin romper un continuo.

Si avanzamos unos pocos cientos de millones de años, la evidencia de la vida es más tangible: tan sólida y descifrable como las rocas antiguas de Australia y Sudáfrica. Allí existen microfósiles que tienen aspecto de células, aunque intentar situarlos en grupos modernos es una tarea ingrata. Muchos de estos fósiles minúsculos están revestidos de carbono, que de nuevo presenta rúbricas isotópicas deladoras, pero que ahora son algo más consistentes y pronunciadas, lo que sugiere un metabolismo organizado en lugar de procesos hidrotermales casuales. Y hay estructuras que parecen estromatolitos, estas catedrales abovedadas de vida bacteriana, en las que las células crecen capa sobre capa, las capas enterradas se mineralizan y se transforman en piedra, y en último término construyen estructuras rocosas asombrosamente laminadas, de un metro de alto. Más allá de estos fósiles directos, hace 3.200 millones de años hay características geológicas a gran escala, de cientos de kilómetros cuadrados de superficie y de decenas de metros de potencia, notablemente las formaciones de hierro bandeado y los esquistos ricos en carbono. Solemos pensar que las bacterias y los minerales ocupan reinos diferentes, lo vivo frente a lo inanimado, pero de hecho muchas rocas sedimentarias se depositan, a una escala colosal, mediante procesos bacterianos. En el caso de las formaciones de hierro bandeado (que son de una belleza pasmosa, en sus bandas de rojo y negro), las bacterias extraen electrones del hierro disuelto en el océano (este hierro «ferroso» es abundantísimo en ausencia de oxígeno) y dejan atrás el pellejo insoluble, la herrumbre, que se hunde hasta las profundidades. Sigue siendo un misterio por qué estas rocas ricas en hierro son listadas, pero aquí también la rúbrica isotópica delata la mano de la biología.

Estos enormes depósitos indican no sólo vida, sino fotosíntesis. No la forma familiar de fotosíntesis que vemos a nuestro alrededor en las hojas verdes de las plantas y en las algas, sino un precursor más sencillo. En todas las formas de la fotosíntesis, la energía de la luz se emplea para arrancar electrones de un donante renuente. Después los electrones son introducidos en el dióxido de carbono para formar moléculas orgánicas. Las diversas formas de fotosíntesis difieren en su fuente de electrones, que pueden proceder de

todo tipo de lugares distintos, siendo los más comunes el hierro disuelto (ferroso), el sulfuro de hidrógeno o el agua. En cada caso, los electrones son transferidos al dióxido de carbono, y dejan atrás los desechos: depósitos de hierro oxidado, azufre elemental (alcrebite) y oxígeno, respectivamente. La nuez más difícil de cascar, con mucho, es el agua. Hace 3.200 millones de años la vida extraía electrones de casi todo lo demás. La vida, como observó el biólogo Albert Szent-Györgyi, no es otra cosa que un electrón en busca de un lugar para descansar. Es motivo de debate el momento exacto en el que tuvo lugar el paso final de extraer electrones del agua. Hay quien dice que fue un acontecimiento temprano en la evolución, pero el peso de las pruebas sugiere ahora que la fotosíntesis «oxigénica» surgió hace entre 2.900 y 2.400 millones de años, no mucho antes de un período cataclísmico de agitación global, la crisis de mediana edad de la Tierra. Extensas glaciaciones globales, conocidas como la «Tierra bola de nieve», fueron seguidas por la oxidación generalizada de las rocas terrestres, hace unos 2.200 millones de años, que dejaron «lechos rojos» oxidados como señal definitiva de presencia de oxígeno en el aire: el «Gran Evento de Oxidación». Incluso las glaciaciones globales indican un aumento del oxígeno atmosférico. Al oxidar el metano, el oxígeno retiró del aire un potente gas de invernadero, desencadenando la congelación global.^[6]

Con la evolución de la fotosíntesis oxigénica, la caja de herramientas metabólicas de la vida estaba esencialmente completa. Es improbable que nuestro recorrido con paradas programadas de cerca de dos mil millones de años de historia de la Tierra (tres veces más extenso que toda la duración de los animales) sea exacto en todos sus detalles, pero será bueno hacer una breve pausa para considerar qué es lo que el panorama general dice acerca de nuestro mundo. Primero, la vida surgió muy pronto, probablemente hace entre 3.500 y 4.000 millones de años, si no antes, en un mundo acuático no distinto del nuestro. Segundo, hace entre 3.500 y 3.200 millones de años, las bacterias ya habían inventado la mayoría de las formas del metabolismo, incluidas múltiples formas de respiración y de fotosíntesis. Durante mil millones de años, el mundo fue un caldero de bacterias, que exhibían una inventiva de bioquímica que apenas podemos imaginar.^[7] El fraccionamiento isotópico sugiere que todos los ciclos principales de nutrientes (carbono, nitrógeno, azufre, hierro, etc.) ya estaban en marcha antes de hace 2.500 millones de años. Pero sólo con el aumento del oxígeno, desde hace 2.400 millones de años, transfiguró la vida nuestro planeta hasta el punto de que este mundo bacteriano próspero podría haber sido detectado como un planeta vivo desde

el espacio. Sólo entonces empezó la atmósfera a acumular una mezcla reactiva de gases, como el oxígeno y el metano, que las células vivas reponen continuamente, lo que delata la mano de la biología a una escala planetaria.

El problema con los genes y el ambiente

Hace tiempo que se reconoce que el Gran Evento de Oxidación fue un momento crucial en la historia de nuestro planeta vivo, pero en los últimos años su importancia ha cambiado de forma radical, y la nueva interpretación es fundamental para mi argumentación en este libro. La versión antigua considera que el oxígeno fue el determinante *ambiental* crítico para la vida. El oxígeno no especifica qué es lo que evolucionará, indica la argumentación, pero permite la evolución de una complejidad mucho mayor: suelta el freno. Los animales, por ejemplo, se ganan la vida moviéndose físicamente, persiguiendo presas o siendo perseguidos. Obviamente, ello requiere una gran cantidad de energía, de modo que es fácil imaginar que los animales no podrían existir en ausencia de oxígeno, que proporciona casi un orden de magnitud más de energía que otras formas de respiración.^[8] Esta afirmación es tan sosa y poco interesante que ni siquiera vale la pena ponerla en entredicho. Esto es parte del problema: no invita a una consideración ulterior. Podemos dar por sentado que los animales necesitan oxígeno (aunque esto no es siempre cierto), y lo tienen, de modo que el oxígeno es un común denominador. Los problemas reales en biología evolutiva tienen que ver pues con las propiedades y el comportamiento de los animales o las plantas. O esto es lo que parece.

Esta concepción respalda implícitamente la historia de la Tierra que aparece en los manuales. Solemos pensar que el oxígeno es saludable y bueno, pero en realidad, desde el punto de vista de la bioquímica primordial, no lo es en absoluto: es tóxico y reactivo. A medida que los niveles de oxígeno aumentaron, cuenta el relato de los libros de texto, este gas peligroso supuso una fuerte presión de selección para todo el mundo microbiano. Hay relatos crueles de la extinción en masa que acabó con todos ellos, lo que Lynn Margulis denominó el «holocausto del oxígeno». El hecho de que no haya trazas de dicho cataclismo en el registro fósil no debería preocuparnos mucho (se nos asegura): estos bichos eran muy pequeños y todo aquello ocurrió hace mucho, muchísimo tiempo. El oxígeno obligó a nuevas relaciones entre las células: simbiosis y endosimbiosis, en las que las células intercambiaron entre ellas y dentro de ellas útiles de supervivencia. A lo largo de cientos de

millones de años, la complejidad aumentó gradualmente, a medida que las células aprendían no sólo a habérselas con el oxígeno, sino también a aprovecharse de su reactividad: desarrollaron la respiración aerobia, que les confería mucha más energía. Estas células grandes, complejas y aerobias empaquetan su DNA en un compartimento especial, llamado núcleo, lo que se refleja en su nombre, «eucariotas»: literalmente, «de núcleo verdadero». Reitero que este es un relato de manual; argumentaré que es erróneo.

Hoy en día, todos los seres vivos complejos que vemos a nuestro alrededor, todas las plantas, animales, algas, hongos y protistas (células grandes, como las amebas), están compuestos de estas células eucariotas. Los eucariotas aumentaron progresivamente hasta dominar a lo largo de mil millones de años, continúa el relato, en un período conocido, irónicamente, como los «aburridos mil millones», pues en el registro fósil ocurrieron pocas cosas. Aun así, entre hace 1.600 y 1.200 millones de años empezamos a encontrar fósiles de unicelulares que se parecen mucho a eucariotas, y algunos de los cuales incluso encajan cómodamente en grupos modernos, como las algas rojas y los hongos.

Después vino otro período de agitación global y una sucesión de Tierras bola de nieve hace unos 750-600 millones de años. Poco después, los niveles de oxígeno aumentaron rápidamente hasta cerca de los niveles modernos; y los primeros fósiles de animales aparecen abruptamente en el registro fósil. Los primeros fósiles grandes, de hasta un metro de diámetro, son un grupo misterioso de formas con aspecto de frondes que la mayoría de los paleontólogos interpretan como animales filtradores, aunque algunos insisten en que son simplemente líquenes: los fósiles ediacarianos^[9] o, de manera más cariñosa, vendobiontes. Después, tan abruptamente como aparecieron, la mayoría de estas formas desaparecieron en una extinción en masa propia, para ser sustituidas, en los albores de otra era, el Cámbrico, hace 541 millones de años (una fecha tan emblemática entre los biólogos como 1066^[10] o 1492), por una explosión de animales más reconocibles. Grandes y móviles, con ojos complejos y apéndices inquietantes, estos feroces depredadores y sus temibles presas acorazadas irrumpieron en la escena evolutiva, con colmillos y garras rojos, Darwin con aspecto moderno.^[11]

¿Qué parte de este escenario hipotético es en realidad errónea? A primera vista parece ser plausible. Pero en mi opinión el subtexto está equivocado; y cuántas más cosas sabemos, también lo están muchos de los detalles. El subtexto está relacionado con la interacción entre los genes y el ambiente. Todo el escenario gira alrededor del oxígeno, que supuestamente es la

variable ambiental clave, que permitió el cambio genético, al dejar de presionar el freno a la innovación. Los niveles de oxígeno aumentaron dos veces, en el Gran Evento de Oxidación hace 2.400 millones de años, y otra vez hacia el final del eterno período Precámbrico, hace 600 millones de años (figura 2). Cada vez, según el relato clásico, el aumento de oxígeno liberó de limitaciones a estructura y función. Después del Gran Evento de Oxidación, con sus nuevas amenazas y oportunidades, las células intercambiaron entre ellas en una serie de endosimbiosis, y acumularon gradualmente la complejidad de las verdaderas células eucariotas. Cuando los niveles de oxígeno aumentaron por segunda vez, antes de la explosión del Cámbrico, se dejaron de lado por completo las limitaciones físicas, como por arte de magia, y revelaron por primera vez la posibilidad de animales. Nadie afirma que el oxígeno impulsó físicamente estos cambios; más bien, transformó el paisaje selectivo. A lo largo de las magníficas vistas panorámicas de este nuevo paisaje sin limitaciones, los genomas se expandieron libremente, al hallarse finalmente sin trabas su contenido en información. La vida floreció y llenó todos los nichos concebibles, de todas las maneras posibles.

Esta concepción de la evolución puede considerarse en términos del materialismo dialéctico, fiel a los principios de algunos biólogos evolutivos importantes durante la síntesis neodarwiniana de principios a mediados del siglo xx. Los opuestos que se interpenetran son genes y ambiente, también conocidos como naturaleza y alimentación. La biología va toda de genes, y su comportamiento va todo del ambiente. Después de todo, ¿qué otra cosa hay? Bueno, la biología no va sólo de genes y ambiente, sino también de células y de las limitaciones de su estructura física, que veremos que tiene poco que ver directamente ni con los genes ni con el ambiente. Las predicciones que surgen de estas visiones dispares del mundo son asombrosamente distintas.

Tomemos la primera posibilidad, interpretar la evolución en términos de los genes y el ambiente. La falta de oxígeno en la Tierra primordial es una limitación ambiental fundamental. Añadamos oxígeno y la evolución florece. Toda la vida que está expuesta al oxígeno es afectada de una manera u otra y ha de adaptarse. Algunas células resultan ser más adecuadas para las condiciones aeróbicas, y proliferan; otras mueren. Pero hay muchos microambientes distintos. El aumento de oxígeno no inunda simplemente todo el mundo con oxígeno en una especie de ecosistema global monomaniaco, sino que oxida minerales en tierra y solutos en los océanos, y que también enriquece nichos anaerobios. Aumenta la disponibilidad de nitrato, nitrito, sulfato, sulfito, etc. Todos ellos pueden ser usados en lugar del

oxígeno en la respiración celular, de modo que la respiración anaerobia medra en un mundo aerobio. Todo esto se resume en muchas maneras diferentes de ganarse la vida en el nuevo mundo.

Imagine el lector una mezcla aleatoria de células en un ambiente. Algunas células, como las amebas, viven a base de englobar físicamente a otras células, un proceso denominado fagocitosis. Algunas son fotosintéticas. Otras, como los hongos, digieren su alimento externamente: osmotrofia. Suponiendo que la estructura celular no imponga restricciones insuperables, haríamos la predicción de que estos tipos diferentes de células descienden de varios antepasados bacterianos diferentes. Resultó que una célula ancestral era algo mejor en alguna forma primitiva de fagocitosis, otra en una forma sencilla de osmotrofia, otra en la fotosíntesis. A lo largo del tiempo, sus descendientes se hicieron más especializados y mejor adaptados a este modo de vida concreto.

Planteémoslo de manera más formal: si los niveles crecientes de oxígeno permitieron que medraran nuevos estilos de vida, esperaríamos ver una *radiación polifilética*, en la que células u organismos no relacionados (de tipos diferentes) se adaptaran de forma célere, radiando nuevas especies que llenaran nichos vacíos. Este tipo de pauta es exactamente la que vemos... a veces. En la explosión del Cámbrico, por ejemplo, radiaron docenas de diferentes tipos animales, desde las esponjas a los equinodermos, desde los artrópodos a los gusanos. Estas grandes radiaciones animales estuvieron acompañadas de radiaciones equivalentes entre las algas y los hongos, así como entre los protistas, como los ciliados. La ecología se hizo enormemente compleja, y esto por sí mismo impulsó otros cambios. Fuera o no específicamente la marea creciente de oxígeno lo que desencadenó la explosión del Cámbrico, existe un consenso general de que los cambios ambientales transformaron efectivamente la selección. Algo ocurrió, y el mundo cambió para siempre.

Contrastemos esta pauta con lo que cabría ver si hubieran dominado las restricciones de estructura. Hasta que la restricción se supera, veríamos un cambio limitado en respuesta a cualesquiera variaciones ambientales. Cabría esperar largos períodos de estasis, insensibles a los cambios ambientales, con radiaciones *monofiléticas* muy ocasionales. Esto quiere decir que si, en una rara ocasión, un grupo concreto supera sus limitaciones estructurales intrínsecas, sólo este radiará para llenar nichos vacíos (aunque posiblemente con demora, hasta que un cambio en el ambiente lo permita). Desde luego, también vemos esto. En la explosión del Cámbrico vemos la radiación de

diferentes grupos animales... pero no múltiples orígenes de animales. Todos los grupos animales comparten un antepasado común, como de hecho hacen también todas las plantas. El desarrollo multicelular^[12] complejo, que implica una línea germinal y un soma (cuerpo) distintos, es difícil. Aquí las limitaciones están relacionadas en parte con los requisitos de un programa de desarrollo preciso, que ejerce un férreo control sobre el destino de las células individuales. Pero a un nivel más laxo, un cierto grado de desarrollo multicelular es común, con hasta treinta orígenes separados de pluricelularidad entre grupos que incluyen las algas, los hongos y los mohos mucilaginosos. Pero hay un lugar en el que parece que las limitaciones de la estructura física (estructura celular) dominan hasta un grado tal que superan todo lo demás: el origen de la célula eucariota (células grandes y complejas) a partir de bacterias, como secuela del Gran Evento de Oxidación.

El agujero negro en el meollo de la biología

Si las células eucariotas complejas evolucionaron realmente en respuesta al aumento de oxígeno atmosférico, cabría predecir una radiación *polifilética*, con varios grupos diferentes de bacterias que engendraran de manera independiente tipos celulares más complejos. Cabría esperar ver que las bacterias fotosintéticas dieran origen a algas mayores y más complejas, que las bacterias osmotróficas dieran origen a los hongos, y las células móviles depredadoras a los fagocitos, y así sucesivamente. Esta evolución de mayor complejidad podría ocurrir mediante mutaciones genéticas estándar, intercambio génico y selección natural, o mediante incorporaciones y adquisiciones de endosimbiosis, tal como concibió Lynn Margulis en la bien conocida teoría de la endosimbiosis serial. De un modo u otro, si no hay limitaciones fundamentales en la estructura celular, entonces los niveles crecientes de oxígeno tendrían que haber hecho posible una mayor complejidad con independencia de cómo esta hubiera surgido exactamente por evolución. Predeciríamos que el oxígeno liberaría las limitaciones en todas las células, permitiendo una radiación polifilética con todo tipo de bacterias diferentes haciéndose más complejas de manera independiente. Pero no es esto lo que vemos.

Permítame el lector que lo explique con más detalle, pues el razonamiento es fundamental. Si las células complejas surgieron mediante selección natural «estándar», en la que las mutaciones genéticas dan origen a variaciones sobre las que actúa la selección natural, entonces cabría esperar ver todo un surtido

de estructuras internas, tan variadas como el aspecto externo de las células. Las células eucariotas son maravillosamente variadas en su forma y tamaño, desde células algales gigantes, de aspecto de hoja, hasta neuronas alargadas y amebas extendidas. Si los eucariotas hubieran desarrollado la mayor parte de su complejidad en el curso de la adaptación a distintos modos de vida en poblaciones divergentes, entonces esta larga historia tendría que reflejarse también en sus estructuras internas distintivas. Pero si miramos en su interior (como haremos pronto), veremos que todos los eucariotas están hechos básicamente de los mismos componentes. La mayoría de nosotros no podríamos distinguir entre una célula vegetal, una célula renal y un protista procedente de la charca local si los situamos todos bajo el microscopio electrónico: todos tienen un aspecto notablemente parecido. Pruébalo el lector (figura 3). Si el aumento de los niveles de oxígeno eliminó las restricciones a la complejidad, la predicción a partir de la selección natural «estándar» es que la adaptación a diferentes modos de vida en diferentes poblaciones habría de conducir a la radiación polifilética. Pero no es esto lo que vemos.

Desde finales de la década de 1960, Lynn Margulis aducía que esta teoría era, en cualquier caso, equivocada: que las células eucariotas no surgieron mediante selección natural estándar, sino a través de una serie de endosimbiosis, en las que varias bacterias cooperaron juntas tan estrechamente que algunas células penetraron físicamente dentro de otras. Tales ideas se remontan a principios del siglo xx, a Richard Altmann, Konstantin Mereschkowski, George Portier, Ivan Wallin y otros, que sostenían que todas las células complejas surgieron mediante simbiosis entre células más sencillas. Sus ideas no fueron olvidadas, pero sí ridiculizadas y desechadas como «demasiado fantásticas para mencionarlas ahora en la sociedad biológica educada». En la época de la revolución de la biología molecular de la década de 1960, Margulis disponía de una base más firme, aunque todavía polémica, y ahora sabemos que al menos dos de los componentes de las células eucariotas proceden de bacterias endosimbiontes: las mitocondrias (los transductores de energía en las células complejas), que derivan de α -proteobacterias; y los cloroplastos (la maquinaria fotosintética de las plantas), que proceden de cianobacterias. Asimismo, en uno u otro momento, casi todos los demás «orgánulos» especializados de las células eucariotas han sido considerados endosimbiontes, entre ellos el propio núcleo, los cilios y flagelos (extensiones sinuosas cuyo batido rítmico impulsa el movimiento de las células) y los peroxisomas (fábricas del metabolismo tóxico). Así, la teoría de la endosimbiosis serial afirma que los eucariotas

están compuestos de un conjunto de bacterias, forjadas en una empresa común a lo largo de cientos de millones de años después del Gran Evento de Oxidación.

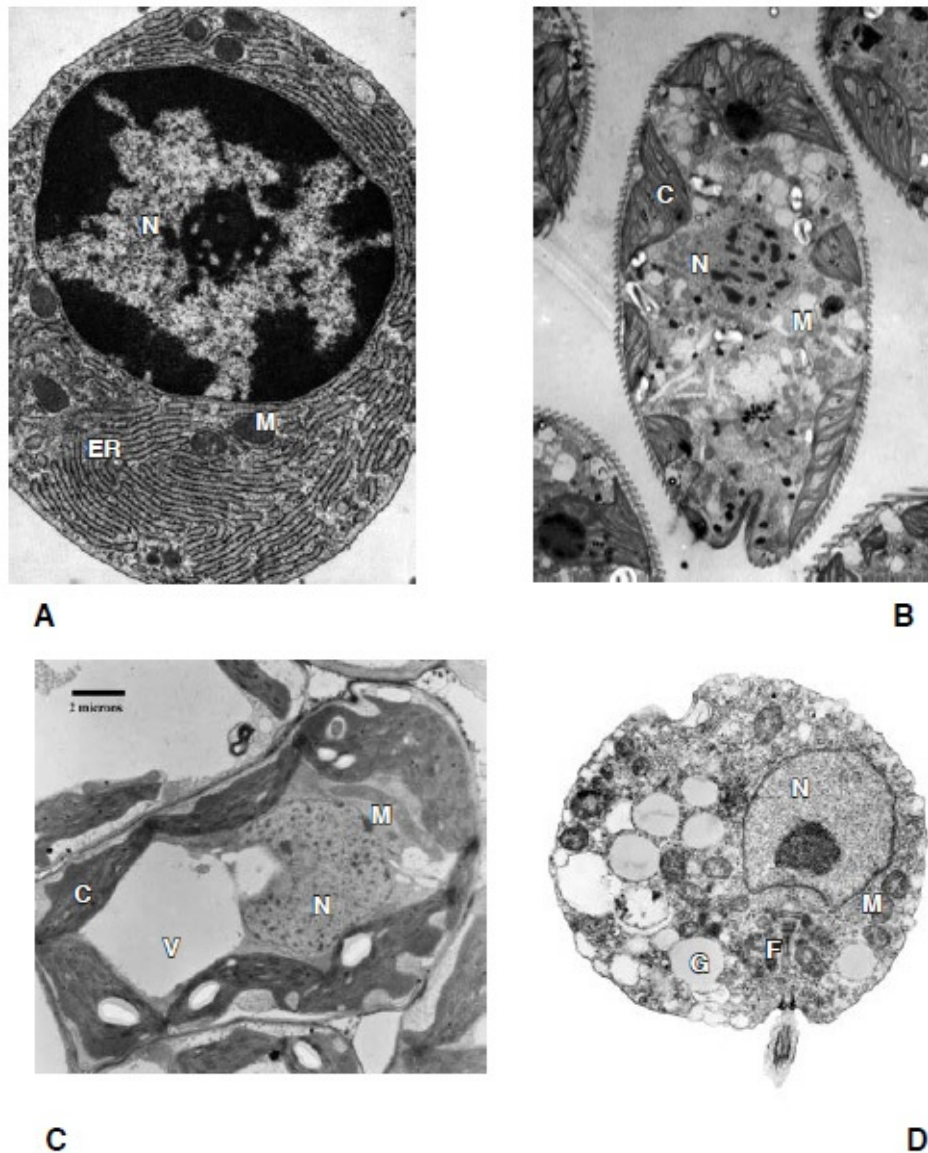


FIG. 3. La complejidad de los eucariotas. Cuatro células eucariotas diferentes que muestran una complejidad morfológica equivalente. **A** muestra una célula animal (una célula del plasma), con un gran núcleo central (N), membranas internas extensas (retículo endoplasmático, ER) tachonadas de ribosomas, y mitocondrias (M). **B** es el alga unicelular *Euglena*, que se encuentra en muchas charcas, que muestra un núcleo central (N), cloroplastos (C) y mitocondrias (M). **C** es una célula vegetal limitada por una pared celular, con una vacuola (V), cloroplastos (C), un núcleo (N) y mitocondrias (M). **D** es una zoospora de un hongo quítrido, implicado en la extinción de 150 especies de ranas; se aprecia el núcleo (N), mitocondrias (M), el flagelo (F) y cuerpos gamma (G) de función desconocida.

Se trata de una idea poética, pero la teoría de la endosimbiosis serial efectúa una predicción implícita equivalente a la de la selección estándar. Si fuera cierta, cabría esperar ver orígenes polifiléticos: un surtido de estructuras internas, tan variadas como el aspecto externo de las células. En cualquier

serie de endosimbiosis, en la que la simbiosis dependa de algún tipo de intercambio metabólico en un ambiente concreto, cabría esperar encontrar tipos dispares de células que interactuaran en ambientes diferentes. Si tales células posteriormente se modelaran en los orgánulos de las células eucariotas complejas, la hipótesis predice que algunos eucariotas tendrían que poseer un conjunto de componentes, y otros un conjunto distinto. Cabría esperar encontrar todo tipo de situaciones intermedias y de variantes no relacionadas acechando en lugares escondidos y oscuros, como fangos pútridos. Hasta su muerte prematura debida a un derrame cerebral en 2011, Margulis se mantuvo efectivamente firme en su creencia de que los eucariotas son un tapiz rico y variado de endosimbiosis. Para ella, la endosimbiosis era un modo de vida, una vía «femenina» inexplorada de la evolución, en la que la cooperación («trabajar en red», como ello la llamaba) superaba la competencia desagradablemente masculina entre los cazadores y los cazados. Pero en su veneración de las células vivas «reales», Margulis volvió la espalda a la disciplina informática más árida de la filogenia, el estudio de las secuencias génicas y de los genomas completos, que tiene el poder de decirnos exactamente cómo eucariotas diferentes se relacionan entre sí. Y que cuenta un relato muy diferente, y en último término mucho más convincente.

El relato depende de un gran grupo de especies (un millar o más en número) de eucariotas unicelulares que carecen de mitocondrias. Antaño se consideraba que este grupo era un primitivo «eslabón perdido» evolutivo entre las bacterias y los eucariotas más complejos, exactamente el tipo de elemento intermedio que predecía la teoría de la endosimbiosis serial. El grupo incluye el molesto parásito intestinal *Giardia*, que en palabras de Ed Yong se parece a una lágrima malévola (figura 4). *Giardia* vive haciendo honor a su aspecto, causando desagradables diarreas. No tiene un único núcleo, sino dos, de modo que es incuestionable que es un eucariota, pero carece de otros rasgos arquetípicos, notablemente de mitocondrias. A mediados de la década de 1980, el iconoclasta biólogo Tom Cavalier-Smith proponía que *Giardia* y otros eucariotas relativamente simples eran probablemente los supervivientes del período más antiguo de la evolución de los eucariotas, antes de la adquisición de las mitocondrias. Aunque Cavalier-Smith aceptaba que las mitocondrias derivan efectivamente de endosimbiontes bacterianos, tenía poco tiempo para dedicar a la teoría de la endosimbiosis serial de Margulis; en lugar de ello, presentaba (y todavía lo hace) a los primeros eucariotas como fagocitos primitivos, similares a las modernas amebas, que obtenían su sustento englobando otras células. Las

células que adquirieron mitocondrias, argumentaba, ya poseían un núcleo, y un esqueleto interno dinámico que les ayudaba a cambiar de forma y a desplazarse, y maquinaria proteínica para mover materiales por su interior, y compartimentos especializados para digerir alimento internamente, etc. Adquirir mitocondrias facilitaba las cosas, ciertamente: equiparon con turbo a estas células primitivas. Pero trucar un automóvil no altera la estructura del mismo: se sigue empezando con un automóvil, que ya posee un motor, cambio de marchas, frenos, todo lo que hace que sea un coche. Equipar con turbo no cambia nada excepto la potencia de salida. Lo mismo ocurre en el caso de los fagocitos primitivos de Cavalier-Smith: todo estaba ya en su lugar excepto las mitocondrias, que simplemente proporcionaron más energía a las células. Si hay una imagen de manual de los orígenes de los eucariotas (incluso en la actualidad) es esta.

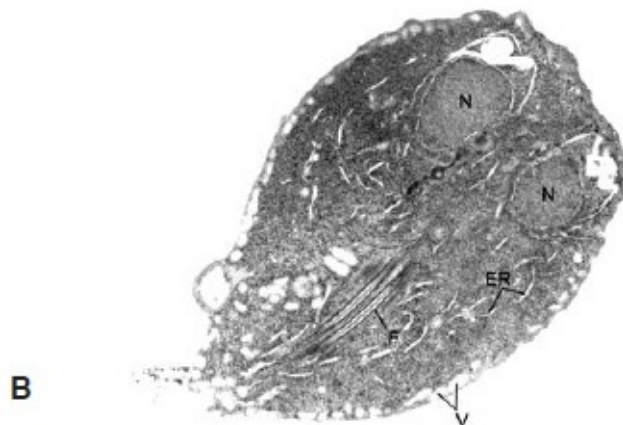
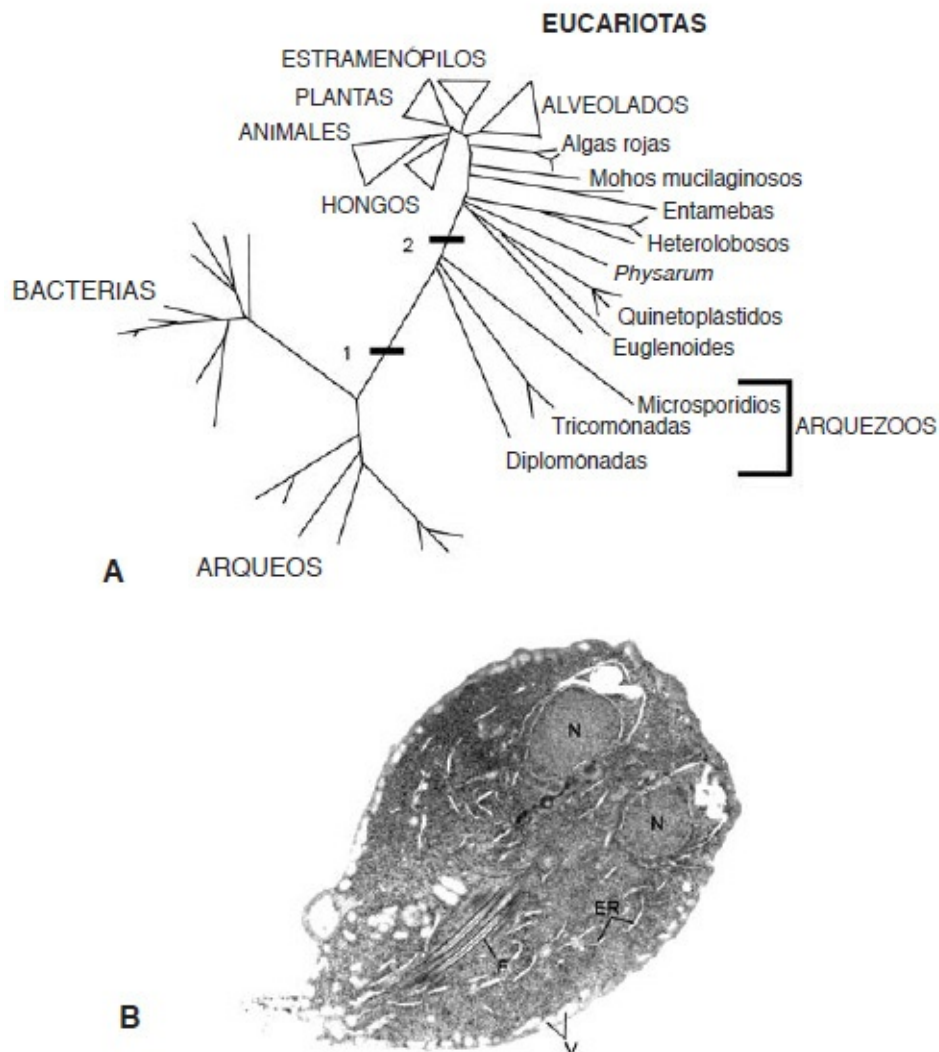


FIG. 4. Los arqueozoos, el mítico (pero falso) eslabón perdido. A Un árbol de la vida antiguo pero engañoso basado en el RNA ribosómico, que muestra los tres reinos de bacterias, arqueos y eucariotas.

Las barras marcan la supuesta evolución temprana del núcleo (1) y la supuesta adquisición tardía de las mitocondrias (2). Los tres grupos que se ramifican entre las barras constituyen los arquezoos, eucariotas presuntamente primitivos que todavía no habían adquirido mitocondrias, como *Giardia* (**B**). Ahora sabemos que los arquezoos no son en absoluto eucariotas primitivos, sino que proceden de antepasados más complejos que ya poseían mitocondrias; en realidad, surgen de la parte principal del árbol eucariota (N = núcleo; ER = retículo endoplasmático; V = vacuolas; F = flagelos).

Cavalier-Smith llamó a estos eucariotas primitivos «arquezoos» (que significa animales antiguos) para reflejar su supuesta antigüedad (figura 4). Varios de ellos son parásitos que causan enfermedades, de modo que su bioquímica y sus genomas han atraído el interés de la investigación médica y la financiación que ella conlleva. A su vez, esto significa que ahora sabemos muchas cosas acerca de ellos. A lo largo de las dos últimas décadas, hemos descubierto a través de sus secuencias genómicas y de su bioquímica detallada que *ninguno* de los arquezoos es un eslabón perdido real, lo que quiere decir que no son verdaderas formas evolutivas intermedias. Por el contrario, todos ellos derivan de eucariotas más complejos, que antaño poseían una cuota completa de todo, incluidas, y en particular, mitocondrias. Perdieron su antigua complejidad mientras se especializaban para vivir en nichos más simples. Todos ellos conservan estructuras que ahora se sabe que derivan de mitocondrias por una evolución reductiva, ya sea hidrogenosomas o mitosomas. Estas no se parecen mucho a mitocondrias, aunque tienen una estructura equivalente de membrana doble, de ahí la suposición errónea de que los arquezoos no tuvieron nunca mitocondrias. Pero la combinación de datos moleculares y filogenéticos demuestra que hidrogenosomas y mitosomas proceden en realidad de mitocondrias, no de algunos otros endosimbiontes bacterianos (como había predicho Margulis). Así, todos los eucariotas poseen mitocondrias de una forma u otra. Podemos inferir que el último antepasado común eucariota ya tenía mitocondrias, tal como había predicho Bill Martin en 1998 (véase la Introducción). El hecho de que todos los eucariotas posean mitocondrias puede parecer un punto trivial, pero cuando se combina con la proliferación de secuencias de genomas procedentes del mundo microbiano, más amplio, este conocimiento ha hecho cambiar completamente nuestra comprensión de la evolución de los eucariotas.

Ahora sabemos que todos los eucariotas comparten un antepasado común, que por definición surgió sólo una vez en los 4.000 millones de años de vida sobre la Tierra. Permítaseme reiterar este punto, pues es crucial. Todas las plantas, animales, algas, hongos y protistas comparten un antepasado común: los eucariotas son monofiléticos. Esto significa que las plantas no

evolucionaron a partir de un tipo de bacterias, y los animales o los hongos a partir de otros tipos. Por el contrario, una población de células eucariotas morfológicamente complejas surgió en una única ocasión, y todas las plantas, animales, algas y hongos evolucionaron a partir de esta población fundadora. Cualquier antepasado común es, por definición, una entidad singular; no una célula única, sino una población única de células esencialmente idénticas. Esto no significa en sí mismo que el origen de las células complejas fuera un acontecimiento raro. En principio, las células complejas pudieron haber surgido en numerosas ocasiones, pero sólo persistió un grupo: todos los demás se extinguieron por alguna razón. Razonaré que no es este el caso, pero primero hemos de considerar las propiedades de los eucariotas con algo más de detalle.

El antepasado común de todos los eucariotas dio pronto origen a cinco «supergrupos» con diversas morfologías celulares, la mayoría de las cuales resultan desconocidas incluso para los biólogos de formación clásica. Dichos supergrupos tienen nombres tales como unicontos (que comprenden animales y hongos), excavados, cromalveolados y plantas (que incluyen las plantas terrestres y las algas). Sus nombres no importan, pero hay dos aspectos importantes. Primero, existe mucha más variación genética en el seno de cada uno de estos supergrupos que la que hay entre los antepasados de cada grupo (figura 5). Esto implica una radiación temprana y explosiva, específicamente una radiación *monofilética* que sugiere una liberación de limitaciones estructurales. Segundo, el antepasado común ya era una célula asombrosamente compleja. Mediante la comparación de características comunes a cada uno de los supergrupos, podemos reconstruir las propiedades probables del antepasado común. Cualquier característica presente esencialmente en todas las especies de todos los supergrupos se heredó presumiblemente de aquel antepasado común, mientras que cabe presumir que cualesquiera rasgos que sólo estén presentes en uno o dos grupos se adquirieron posteriormente, y sólo en aquel grupo. Los cloroplastos son un buen ejemplo de esto último: se encuentran sólo en las plantas y los cromalveolados, como resultado de endosimbiosis bien conocidas. No formaban parte del antepasado eucariota común.

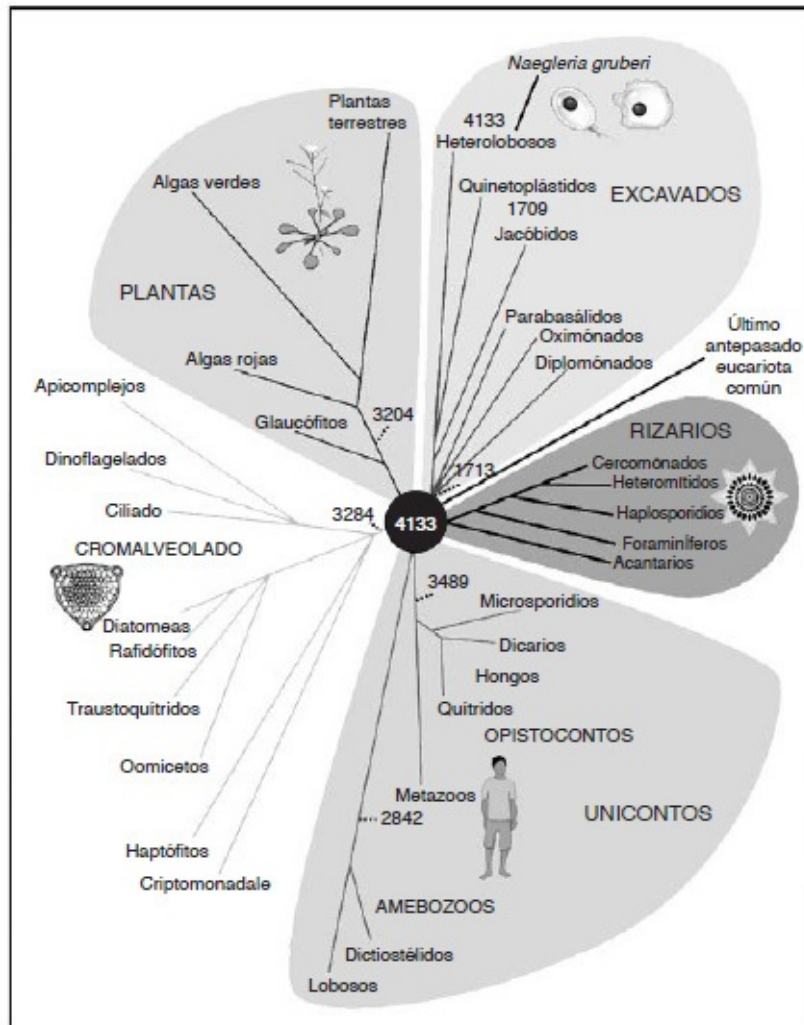


FIG. 5. Los «supergrupos» de eucariotas. Un árbol de los eucariotas, basado en miles de genes compartidos, que muestra los cinco «supergrupos», tal como lo diseñó Eugene Koonin en 2010. Los números hacen referencia al número de genes compartidos por cada uno de estos supergrupos con el LECA (el último antepasado eucariota común). Cada grupo ha perdido o ganado de forma independiente otros muchos genes. Aquí la mayor variación se da entre los protistas unicelulares; los animales se encuentran dentro de los metazoos (en la parte inferior). Advuértase que hay mucha más variación dentro de cada supergrupo que entre los antepasados de dichos grupos, lo que sugiere una radiación explosiva temprana. Me gusta el agujero negro simbólico en el centro: el LECA ya había adquirido por evolución todos los rasgos eucariotas comunes, pero la filogenia da pocas indicaciones acerca de cómo surgieron dichos rasgos, de las bacterias o de los arqueos: un agujero negro evolutivo.

Así pues, ¿qué nos dice la filogenia que *formaba* parte del antepasado común? Asombrosamente, casi todo lo demás. Permítaseme repasar unos pocos casos. Sabemos que el antepasado común tenía un núcleo, en el que almacenaba su DNA. El núcleo tiene una gran cantidad de estructura compleja que de nuevo se conserva en todos los eucariotas. Está encerrado por una doble membrana, o más bien una serie de sacos aplanados que parecen una doble membrana pero que en realidad se continúan en otras membranas celulares. La membrana nuclear está tachonada con complejos poros de proteína y revestida por una matriz elástica; y dentro del núcleo,

otras estructuras, como el nucléolo, se conservan asimismo en todos los eucariotas. Vale la pena resaltar que docenas de proteínas básicas en estos complejos se conservan en todos los supergrupos, como son las histonas que rodean el DNA. Todos los eucariotas poseen cromosomas rectos, rematados por «telómeros», que evitan que los extremos se deshilachen como los de los cordones de los zapatos. Los eucariotas tienen «genes en fragmentos», en los que secciones cortas de proteínas que codifican DNA están entremezcladas con largas regiones no codificadoras, llamadas intrones. Estos intrones son empalmados antes de ser incorporados a proteínas, utilizando una maquinaria común a todos los eucariotas. Incluso se suele conservar la posición de los intrones, con inserciones que se encuentran en la misma posición del mismo gen en todos los eucariotas.

Fuera del núcleo, se repite el mismo tipo de situación. Excepto los arqueozoos más simples (que resultan estar muy repartidos en los cinco supergrupos, con lo que se muestra de nuevo su pérdida independiente de la complejidad primitiva), todos los eucariotas comparten esencialmente la misma maquinaria celular. Todos poseen complejas estructuras membranosas internas, como el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, que están especializados en empaquetar y exportar proteínas. Todos poseen un citoesqueleto interno dinámico, capaz de remodelarse en todas las formas y necesidades. Todos tienen proteínas motrices que trasladan objetos de un lado a otro siguiendo pistas citoesqueléticas a través de la célula. Todos tienen mitocondrias, lisosomas, peroxisomas, la maquinaria de importación y exportación, y sistemas comunes de señalización. La lista sigue. Todos los eucariotas se dividen mediante mitosis, en la que los cromosomas se separan sobre un huso microtubular, utilizando un conjunto de enzimas común. Todos son sexuales, con un ciclo biológico que implica meiosis (división reductiva) para formar gametos como los espermatozoides y los óvulos, seguida por la fusión de dichos gametos. Los pocos eucariotas que pierden su sexualidad tienden a extinguirse rápidamente (en este caso, rápidamente significa unos pocos millones de años).

Gran parte de esto lo hemos sabido desde hace mucho tiempo a partir de la estructura microscópica de las células, pero la nueva era de la filogenómica ilumina de manera vigorosa dos aspectos. Primero, las semejanzas estructurales no son parecidos superficiales, aspectos que quedan bien para engañar, sino que están escritos en las secuencias detalladas de los genes, en millones y miles de millones de letras de DNA, y esto nos permite computar su abolengo, con una precisión sin precedentes, como un árbol que se

ramifica. Segundo, la aparición de la secuenciación génica de alto rendimiento significa que el muestreo del mundo natural ya no se basa en laboriosos intentos de cultivar células o de preparar secciones microscópicas, sino que es tan rápido y fiable como un secuenciador por fuerza bruta. Hemos descubierto varios grupos nuevos e insospechados, entre ellos eucariotas extremófilos capaces de habérselas con altas concentraciones de metales tóxicos o con temperaturas elevadas, y células diminutas pero perfectamente formadas conocidas como piceucariotas, tan pequeñas como bacterias pero que presentan un núcleo también reducido y mitocondrias enanas. Todo esto significa que tenemos una idea mucho más clara de la diversidad de los eucariotas. Todos estos eucariotas nuevos encajan de manera cómoda dentro de los cinco supergrupos establecidos: no abren nuevos panoramas filogenéticos. El hecho magnífico que surge de esta enorme diversidad es lo condenadamente similares que son las células eucariotas. No encontramos todo tipo de formas intermedias y de variantes no emparentadas. La predicción de la teoría de la endosimbiosis serial, según la cual sí las encontraríamos, está equivocada.

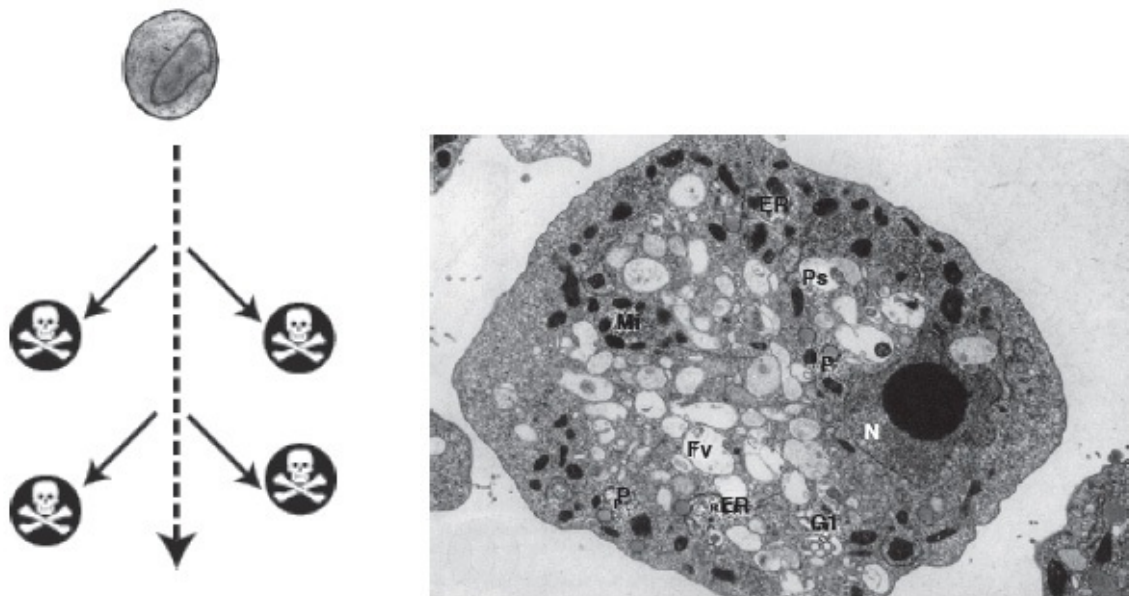


FIG. 6. **El agujero negro en el meollo de la biología.** La célula de la parte inferior es *Naegleria*, que se cree que es parecida en tamaño y complejidad al antepasado común de todos los eucariotas. Posee un núcleo (N), retículo endoplasmático (ER), complejo de Golgi (Gl), mitocondrias (Mi), vacuola alimentaria (Fv), fagosomas (Ps) y peroxisomas (P). En la parte superior hay una bacteria relativamente compleja, *Planctomycetes*, que se muestra aproximadamente a escala. No sugiero que los eucariotas derivaron de *Planctomycetes* (ciertamente, no lo hicieron), sino que simplemente muestro la escala de la brecha entre una bacteria relativamente compleja y un eucariota unicelular representativo. No hay estadios evolutivos intermedios supervivientes que nos cuenten la historia (lo que se indica mediante las calaveras y los huesos cruzados).

Esto plantea un problema diferente. El asombroso éxito de la filogenia y la aproximación informacional a la biología pueden cegarnos fácilmente ante sus limitaciones. El problema aquí es el equivalente de un «horizonte de eventos» filogenético en el origen de los eucariotas. Todos estos genomas conducen al último antepasado común de los eucariotas, que lo tenía más o menos todo. Pero ¿de dónde procedían estas partes? El antepasado común de los eucariotas bien podría haber saltado, completamente formado, como Atenea de la cabeza de Zeus. Tenemos poca información acerca de los rasgos que surgieron antes del antepasado común... esencialmente todos ellos. ¿Cómo y por qué evolucionó el núcleo? ¿Y qué hay del sexo? ¿Por qué prácticamente todos los eucariotas tienen dos sexos? ¿De dónde proceden las extravagantes membranas internas? ¿Cómo se hizo tan dinámico y flexible el citoesqueleto? ¿Por qué la división sexual celular («meiosis») divide el número de cromosomas después de haberlo duplicado? ¿Por qué envejecemos, contraemos cáncer y morimos? A pesar de todo su ingenio, la filogenia puede decirnos poca cosa acerca de estas preguntas fundamentales de la biología. Casi todos los genes implicados (que codifican las llamadas «proteínas de rúbrica» de los eucariotas) no se encuentran en los procariotas. Y, a la inversa, las bacterias no muestran prácticamente tendencia alguna a producir por evolución ninguno de estos rasgos complejos de los eucariotas. No existen formas evolutivas intermedias conocidas entre el estado morfológicamente simple de todos los procariotas y el antepasado común de los eucariotas, inquietantemente complejo (figura 6). Todos estos atributos de la vida compleja surgieron en un vacío filogenético, un agujero negro en el meollo de la biología.

Los pasos que faltan hasta la complejidad

La teoría evolutiva hace una predicción simple. Las características complejas surgen a través de una serie de pequeños pasos, y cada nuevo paso ofrece una pequeña ventaja sobre el anterior. La selección de las características mejor adaptadas significa la pérdida de los rasgos menos bien adaptados, de modo que la selección elimina continuamente formas intermedias. A lo largo del tiempo, las características tenderán a escalar las cumbres de un paisaje adaptativo, de modo que vemos la aparente perfección de los ojos, pero no los pasos intermedios menos perfectos *en route* hacia su evolución. En *El origen de las especies*, Darwin planteó el hecho de que la selección natural predice realmente que las formas intermedias han de perderse. En este contexto, no es

terriblemente sorprendente que no existan formas intermedias supervivientes entre las bacterias y los eucariotas. Lo que es más sorprendente, sin embargo, es que los mismos rasgos no vayan surgiendo, una y otra vez... como los ojos.

No vemos los pasos históricos en la evolución de los ojos, pero sí que vemos un espectro ecológico. A partir de un punto rudimentario sensible a la luz en algún animal primitivo parecido a un gusano, los ojos han surgido de manera independiente en multitud de ocasiones. Esto es exactamente lo que predice la selección natural. Cada pequeño paso ofrece una pequeña ventaja en un ambiente concreto, y la ventaja precisa depende del ambiente preciso. Tipos de ojos morfológicamente distintos han surgido por evolución en ambientes diferentes, tan divergentes como los ojos compuestos de las moscas y los ojos en espejo de las vieiras, o tan convergentes como los ojos en cámara que son tan parecidos en los humanos y los pulpos. Todas las formas intermedias imaginables, desde agujeritos hasta lentes ajustables, se encuentran en una especie u otra. Hemos visto incluso ojos en miniatura, completos con una «lente» y una «retina», en algunos protistas unicelulares. En resumen, la teoría evolutiva predice que debe haber orígenes múltiples (polifiléticos) de aquellas características en las que cada pequeño paso ofrece una pequeña ventaja sobre el paso anterior. En teoría, esto se aplica a todas las características, y en efecto es lo que vemos de manera general. De modo que el vuelo batido surgió al menos en seis ocasiones diferentes, en murciélagos, aves, pterosaurios y varios insectos; la pluricelularidad unas 30 veces, tal como se indicó anteriormente; diferentes formas de endotermia (sangre caliente) en varios grupos, entre ellos las aves y los mamíferos, pero también en algunos peces, insectos y plantas;^[13] e incluso la percepción consciente parece haber surgido de manera más o menos independiente en aves y mamíferos. Al igual que con los ojos, vemos una multitud de formas diferentes que reflejan los ambientes diferentes en los que surgieron. Existen, ciertamente, limitaciones físicas, pero no son lo bastante fuertes para descartar orígenes múltiples.

Así pues, ¿qué ocurre con el sexo, o el núcleo, o la fagocitosis? Cabría aplicar el mismo razonamiento. Si cada uno de estos rasgos surgió mediante selección natural (y ello es indudable) y todos los pasos adaptativos ofrecieron alguna pequeña ventaja (y ello es indudable), entonces tendríamos que ver orígenes múltiples de rasgos de los eucariotas en las bacterias. Pero no los vemos. Esto es casi un «escándalo» evolutivo. En las bacterias no vemos más que los inicios de rasgos eucariotas. Tomemos el sexo, por

ejemplo. Hay quien puede aducir que las bacterias practican una forma de conjugación equivalente al sexo, transfiriendo DNA de una bacteria a otra mediante transferencia génica «lateral». Las bacterias tienen toda la maquinaria necesaria para recombinar el DNA, lo que les permite forjar nuevos y variados cromosomas, que por lo general se considera que es la ventaja del sexo. Pero las diferencias son enormes. El sexo implica la fusión de dos gametos, cada uno de ellos con la mitad de la dotación normal de genes, seguida de recombinación recíproca en todo el genoma. La transferencia génica lateral no es en este sentido recíproca ni sistemática, sino fragmentada. En efecto, los eucariotas practican el «sexo total», y las bacterias una forma tibia y pálida. Es claro que ha de existir alguna ventaja para que los eucariotas se dediquen al sexo total; pero si así fuera, cabría esperar que al menos algunos tipos de bacterias hicieran algo similar, incluso si en su detalle los mecanismos fueran diferentes. Hasta donde sabemos, ninguna lo hizo nunca. Lo mismo es válido para el núcleo y la fagocitosis, y más o menos para todas las características propias de los eucariotas. Los primeros pasos no son el problema. Vemos algunas bacterias con membranas internas plegadas, otras sin pared celular y un citoesqueleto modestamente dinámico, y aun otras con cromosomas rectos, o con copias múltiples de su genoma, o con un tamaño celular gigantesco: todos los inicios de la complejidad eucariota. Pero las bacterias siempre se detienen mucho antes de la complejidad barroca de los eucariotas, y raramente, si acaso lo hacen, combinan rasgos complejos múltiples en la misma célula.

La explicación más fácil para las profundas diferencias entre bacterias y eucariotas es la competencia. Según este razonamiento, una vez hubieron surgido por evolución los primeros eucariotas verdaderos fueron tan competitivos que dominaron el nicho de la complejidad morfológica. Ninguna otra cosa podía competir con ellos. A cualquier bacteria que «intentara» invadir este nicho eucariota se le prestaba poca atención por parte de las células sofisticadas que ya vivían allí. Para usar la expresión común, perdieron en la competencia hasta extinguirse. Todos estamos familiarizados con las extinciones en masa de los dinosaurios y otros grandes animales y plantas, de modo que esta explicación parece perfectamente razonable. Los pequeños y peludos antepasados de los mamíferos modernos fueron mantenidos a raya por los dinosaurios durante millones de años, y sólo radiaron en los grupos modernos después de la desaparición de los dinosaurios. Pero existen buenas razones para poner en cuestión esta idea razonable, pero engañosa. Los microbios no son equivalentes a los animales

grandes: los tamaños de sus poblaciones son enormemente mayores, y se transmiten genes útiles (como los correspondientes a la resistencia a los antibióticos) mediante transferencia génica lateral, lo que los hace mucho menos vulnerables a la extinción. No existe indicación alguna de ninguna extinción microbiana, incluso después del Gran Evento de Oxidación. No existe indicio alguno del «holocausto del oxígeno», que supuestamente aniquiló a la mayoría de las células anaerobias: no hay pruebas procedentes de la filogenia ni de la geoquímica de que tal extinción tuviera nunca lugar. Por el contrario, los anaerobios prosperaron.

Más importante todavía: de hecho, hay pruebas muy consistentes de que las formas intermedias no se extinguieron debido a la competencia por parte de los eucariotas más complejos. Todavía existen. Ya nos encontramos con ellos: los «arquezoos», el gran grupo de eucariotas primitivos que antaño fueron considerados erróneamente un eslabón perdido. No son verdaderas formas *evolutivas* intermedias, sino que son formas *ecológicas* intermedias reales. Ocupan el mismo nicho. Una forma evolutiva intermedia es un eslabón perdido: un pez con patas, como *Tiktaalik*, o un dinosaurio con plumas y alas, como *Archaeopteryx*. Una forma ecológica intermedia no es un verdadero eslabón perdido pero demuestra que un nicho ecológico, una forma de vida determinados, son viables. Una ardilla voladora no está estrechamente emparentada con otros vertebrados voladores como los murciélagos o las aves, pero demuestra que el vuelo planeado entre árboles es posible sin alas completamente desarrolladas. Ello significa que no es una pura fantasía sugerir que el vuelo batido pudo haberse iniciado de esta manera. Y esta es la importancia real de los arquezoos: son formas ecológicas intermedias, que demuestran que una determinada forma de vida es viable.

Mencioné anteriormente que hay un millar o más de especies diferentes de arquezoos. Estas células son eucariotas *bona fide*, que se adaptaron a este nicho «intermedio» haciéndose más simples, no bacterias que se hicieron algo más complejas. Permítaseme insistir en este punto. El nicho es viable. Ha sido invadido en numerosas ocasiones por células morfológicamente sencillas, que medran allí. Estas células sencillas no se extinguieron por la competencia de eucariotas más complejos que ya existían y ocupaban el mismo nicho. Más bien lo contrario: prosperaron precisamente porque se hicieron más simples. En términos estadísticos, si todo lo demás no varía, la probabilidad de que únicamente eucariotas sencillos (en lugar de bacterias complejas) invadan este nicho en 1.000 ocasiones distintas es del orden de uno en 10^{300} en contra, un número que podía haber sido conjurado por la Fuerza de Infinita

Improbabilidad de Zaphod Beeblebrox.^[14] Incluso si los arqueozoos surgieron de manera independiente en unas más conservadoras 20 ocasiones distintas (cada vez radiando para producir un número grande de especies hijas), la probabilidad sigue siendo de una en un millón en contra. O bien esto fue una chiripa de extravagantes proporciones, o todo lo demás variaba. La explicación más plausible es que había algo en la estructura de los eucariotas que facilitó su invasión de este nicho intermedio, y al revés, algo acerca de la estructura de las bacterias que impidió su evolución de una mayor complejidad morfológica.

Esto no parece particularmente radical. En realidad, pega con todo lo demás que conocemos. A lo largo de este capítulo he hablado de bacterias, pero como señalamos en la Introducción, de hecho existen dos grandes grupos o *dominios* de células que carecen de núcleo, y por tanto son designados como «procariotas» (literalmente, «antes del núcleo»). Son las bacterias y los «arqueos», que no hay que confundir con los arqueozoos, las células eucariotas sencillas de las que hemos estado hablando. Mientras que sólo puedo pedir disculpas por la confusión de terminología científica, que a veces parece ser elaborada por alquimistas que ansían no ser comprendidos, recuerde por favor el lector que los arqueos y las bacterias son procariotas, que carecen de núcleo, mientras que los arqueozoos son eucariotas primitivos, que poseen un núcleo. De hecho, a los arqueos todavía se les llama arqueobacterias, o «bacterias antiguas», en oposición a las eubacterias, o «bacterias verdaderas», de manera que a ambos grupos se los puede denominar legítimamente bacterias. En aras de la simplicidad, continuaré empleando el término bacterias de manera laxa para referirme a ambos grupos, excepto cuando necesite especificar diferencias críticas entre los dos dominios.^[15]

El punto crucial es que estos dos dominios, las bacterias y los arqueos, son extremadamente diferentes en su genética y en su bioquímica, pero casi indistinguibles por su morfología. Ambos tipos son células pequeñas y sencillas que carecen de núcleo y de todos los demás rasgos eucariotas que definen la vida compleja. El hecho de que ambos grupos no consiguieran desarrollar una morfología compleja, a pesar de su diversidad genética y de su ingeniosidad bioquímica extraordinarias, hace que parezca como si una limitación física intrínseca impida la evolución de la complejidad en los procariotas, una limitación que de alguna manera desapareció en la evolución de los eucariotas. En el capítulo 5 argumentaré que esta limitación fue liberada por un acontecimiento extraordinario: la endosimbiosis singular entre dos procariotas de la que ya discutimos en la Introducción. Sin embargo, por

ahora señalemos simplemente que algún tipo de limitación estructural tuvo que haber actuado igualmente en ambos grandes dominios de los procariotas, las bacterias y los arqueos, lo que obligó a ambos grupos a permanecer simples en su morfología a la largo de unos incomprensibles 4.000 millones de años. Sólo los eucariotas exploraron el ámbito de la complejidad, y lo hicieron mediante una radiación monofilética explosiva que implica una liberación de lo que fuera que estas limitaciones estructurales pudieran haber sido. Parece que esto ocurrió una sola vez: todos los eucariotas están emparentados.

La pregunta equivocada

Esta, pues, es nuestra breve historia de la vida a través de ojos nuevos. He aquí un resumen rápido. La Tierra primitiva no era drásticamente diferente de nuestro propio mundo: era un mundo acuático, con un clima moderado, dominado por gases volcánicos como dióxido de carbono y nitrógeno. Aunque nuestro planeta primitivo carecía de oxígeno, no era rico en gases propicios para la química orgánica: hidrógeno, metano y amoníaco. Esto descarta ideas antiguas y gastadas de una sopa primordial; pero la vida empezó tan pronto como pudo, hace quizá cuatro mil millones de años. En un sentido literal, alguna otra cosa impulsaba la aparición de la vida; ya llegaremos a ello. Las bacterias pronto dominaron, colonizando cada centímetro, cada nicho metabólico, remodelando el globo a lo largo de dos mil millones de años, depositando rocas y minerales a una escala colosal, y transformando los océanos, la atmósfera y los continentes. Alteraron drásticamente el clima en Tierras bola de nieve globales; oxidaron el mundo, llenando océanos y aire con oxígeno reactivo. Pero a lo largo de toda esta inmensa duración, ni las bacterias ni los arqueos se convirtieron en otra cosa: permanecieron tozudamente simples en su estructura y modo de vida. Durante unos eternos cuatro mil millones de años, pasando por extremos de cambio ambiental y ecológico, las bacterias cambiaron sus genes y su bioquímica, pero no cambiaron nunca su forma. Nunca dieron origen a seres vivos más complejos, del tipo que podríamos esperar detectar en otro planeta, extraterrestres inteligentes... excepto por una única vez.

En una única ocasión, aquí en la Tierra, las bacterias dieron origen a los eucariotas. No hay nada en el registro fósil, ni en la filogenia, que sugiera que la vida compleja surgió realmente de manera repetida, pero que sólo un grupo, los eucariotas modernos y familiares, sobrevivió. Por el contrario, la

radiación monofilética de los eucariotas sugiere que su origen único fue dictado por restricciones físicas innatas que tuvieron poco o nada que ver con trastornos ambientales como el Gran Evento de Oxidación. En la parte III del libro veremos cuáles pudieron haber sido estas restricciones. Por ahora, digamos simplemente que cualquier relato adecuado ha de explicar por qué la evolución de la vida compleja tuvo lugar únicamente una vez: nuestra explicación ha de ser lo bastante persuasiva para ser creíble, pero no tan persuasiva que nos quedemos preguntándonos por qué no ocurrió en muchas ocasiones. Cualquier intento de explicar un acontecimiento singular tendrá siempre el aspecto de una chiripa. ¿Cómo podemos demostrarlo de una u otra manera? Puede que el acontecimiento mismo no dé mucho de sí, pero puede haber pistas escondidas en sus repercusiones, una pistola humeante que proporcione algún indicio de lo que ocurrió. Una vez se libraron de sus grilletes bacterianos, los eucariotas se hicieron enormemente complejos y diversos en su morfología. Pero no aumentaron su complejidad de una manera que fuera obviamente predecible: aparecieron con toda una serie de rasgos, desde el sexo y el envejecimiento a la especiación, ninguno de los cuales se había visto nunca en las bacterias o los arqueos. Los eucariotas más antiguos acumularon todos estos rasgos singulares en un antepasado común sin parangón. No existen formas intermedias evolutivas conocidas entre la simplicidad morfológica de las bacterias y aquel antepasado común eucariota enormemente complejo que puedan contarnos la historia. Todo esto se suma a una posibilidad apasionante: ¡las mayores preguntas en biología siguen sin resolverse! ¿Acaso existe en estas características algún patrón que pueda dar una indicación de cómo evolucionaron? Así lo creo.

Este enigma está relacionado con la pregunta que planteamos al principio de este capítulo. ¿Qué parte de la historia y de las propiedades de la vida puede predecirse a partir de primeros principios? Sugerí que la vida está limitada de maneras que no pueden ser fácilmente interpretadas en términos de genomas, historia o ambiente. Si consideramos la vida únicamente en términos de información, mi opinión era que no podríamos predecir nada de su historia inescrutable. ¿Por qué empezó tan pronto la vida? ¿Por qué se estancó en estructura morfológica durante miles de millones de años? ¿Por qué bacterias y arqueos no resultaron afectados por trastornos ambientales y ecológicos que ocurrieron a una escala global? ¿Por qué toda la vida compleja es monofilética, y surgió sólo una vez en 4.000 millones de años? ¿Por qué los procariotas no dan origen continuamente, o incluso ocasionalmente, a células y organismos con mayor complejidad? ¿Por qué rasgos individuales

propios de los eucariotas, como el sexo, el núcleo y la fagocitosis, no surgieron en las bacterias o los arqueos? ¿Por qué los eucariotas acumularon todos estos rasgos?

Si la vida trata de información, estos son misterios profundos. No creo que este relato pudiera haberse pronosticado, predicho como ciencia, únicamente sobre la base de la información. Las propiedades extravagantes de la vida tendrían que adscribirse a las contingencias de la historia, a los golpes y dardos de la insultante fortuna.^[16] No tendríamos posibilidad de predecir las propiedades de la vida en otros planetas. Pero el DNA, el seductor código que parece prometer todas las respuestas, nos ha hecho olvidar el otro principio fundamental de Schrödinger: que la vida resiste la entropía, la tendencia a la descomposición. En una nota de pie de página a *What is Life?*, Schrödinger advertía que si hubiera escrito para una audiencia de físicos hubiera planteado su argumentación no en términos de entropía, sino de energía libre. El término «libre» tiene un significado específico, que consideraremos en el capítulo siguiente; por ahora baste decir que la energía es precisamente lo que faltaba en este capítulo, y de hecho en el libro de Schrödinger. Su famoso título hacía la pregunta totalmente equivocada. Si se añade la energía, la pregunta es mucho más contundente: *What is Living?*^[17] Pero hay que perdonar a Schrödinger. No podía haberlo sabido. Cuando escribía, nadie sabía demasiado acerca de la moneda biológica de la energía. Ahora sabemos cómo funciona todo en un detalle exquisito, hasta el mismo nivel de los átomos. Los mecanismos detallados de la obtención de energía resultan conservarse tan universalmente en toda la vida como el propio código genético, y dichos mecanismos ejercen limitaciones fundamentales sobre las células. Pero no tenemos ni idea de cómo evolucionaron, ni de qué manera la energía biológica limitó el relato de la vida. De esto es de lo que trata este libro.

¿Qué es vivir?



Es un frío asesino, con una astucia calculada, perfeccionada a lo largo de millones de generaciones. Puede interferir con la refinada maquinaria de vigilancia inmune de un organismo, desapareciendo discretamente en el entorno como un agente doble. Puede reconocer las proteínas de la superficie de la célula, fijarse a ellas como si fuera un infiltrado y conseguir penetrar en el santuario. Puede dirigirse infaliblemente al núcleo, e incorporarse al DNA de una célula patrón. A veces permanece allí, oculto durante años, invisible a todo lo que le rodea. En otras ocasiones se apodera sin demora de la célula patrón, sabotando su maquinaria bioquímica, produciendo miles y miles de copias de sí mismo. Disfraza estas copias con una túnica de camuflaje a base de lípidos y proteínas, las envía a la superficie y se escapa para iniciar otra ronda de artimañas y destrucción. Puede matar a un ser humano célula a célula, y después persona a persona en una epidemia devastadora, o disolver proliferaciones oceánicas enteras que se extienden por cientos de kilómetros, de la noche a la mañana. Pero la mayoría de biólogos ni siquiera lo clasificarían como vivo. Al virus le importa un comino.

¿Por qué no está vivo un virus? Porque no tiene ningún metabolismo activo propio; se basa enteramente en el poder de su patrón. Esto plantea la pregunta: ¿es la actividad metabólica un atributo necesario de la vida? La respuesta trillada es sí, desde luego; pero ¿por qué, exactamente? Los virus usan su entorno inmediato para hacer copias de sí mismos. Pero también lo hacemos nosotros: comemos otros animales o plantas, y respiramos oxígeno. Si se nos separa de nuestro ambiente, digamos que con una bolsa de plástico sobre la cabeza, morimos en unos pocos minutos. Podría decirse que parasitamos nuestro ambiente... como los virus. También lo hacen las plantas. Las plantas nos necesitan casi tanto como nosotros las necesitamos a ellas. Para fotosintetizar su propia materia orgánica, para crecer, las plantas

necesitan la luz del Sol, agua y dióxido de carbono (CO₂). Los desiertos áridos o las cuevas oscuras impiden el crecimiento, pero también lo haría un déficit de CO₂. Las plantas no carecen precisamente de este gas porque los animales (y los hongos y diversas bacterias) descomponen continuamente la materia orgánica, la digieren, la queman, y finalmente la devuelven a la atmósfera en forma de CO₂. Nuestros esfuerzos adicionales para quemar todos los combustibles fósiles pueden tener consecuencias terribles para el planeta, pero las plantas tienen buenas razones para estar agradecidas. Para ellas, más CO₂ significa más crecimiento. De modo que, como nosotros, las plantas son parásitas de su ambiente.

Desde este punto de vista, la diferencia entre plantas y animales y virus es poco más que la generosidad de dicho ambiente. Dentro de nuestras células, los virus están mimados en la más rica de las matrices imaginables, un mundo que les proporciona hasta el último de sus deseos. Pueden permitirse ser tan reducidos (lo que Peter Medawar llamó una vez «un fragmento de mala noticia envuelto en una capa de proteína») únicamente porque su ambiente inmediato es muy rico. En el otro extremo, las plantas plantean demandas muy reducidas a su ambiente inmediato. Crecen casi en todas partes con luz, agua y aire. Subsistir a duras penas con tan pocos requerimientos externos las obliga a ser complejas internamente. En términos de su bioquímica, las plantas pueden producir todo lo que necesitan para crecer, que sintetizan, literalmente, del aire.^[1] Nosotros mismos nos hallamos en algún lugar intermedio. Más allá de una necesidad general de comer, requerimos vitaminas específicas en nuestra dieta, sin las que sucumbimos a desagradables enfermedades como el escorbuto. Las vitaminas son compuestos que no podemos producir a partir de precursores sencillos, porque hemos perdido la maquinaria bioquímica de nuestros antepasados para sintetizarlas desde cero. Sin los soportes externos que proporcionan las vitaminas, estaríamos tan condenados como un virus sin su patrón.

De modo que todos necesitamos soportes del ambiente, la única pregunta es: ¿cuántos? Los virus son realmente muy complejos en relación a algunos parásitos del DNA, como los retrotransposones (genes saltadores) y similares. Estos no abandonan nunca la seguridad de su patrón, sino que se copian en genomas enteros. Los plásmidos (que típicamente son pequeños anillos independientes de DNA que portan un puñado de genes) pueden pasar directamente de una bacteria a otra (a través de un delgado tubo de conexión) sin necesidad alguna de reforzarse para el mundo externo. ¿Están vivos los retrotransposones, los plásmidos y los virus? Todos comparten un tipo de

astucia «determinada», una capacidad de sacar partido de su ambiente biológico inmediato, para hacer copias de sí mismos. Evidentemente, existe un continuo entre lo no vivo y lo vivo, y no tiene sentido intentar trazar una línea entre una cosa y otra. La mayoría de las definiciones de la vida se centran en el propio organismo vivo, y tienden a ignorar el parasitismo que la vida hace de su ambiente. Tomemos, por ejemplo, la «definición operativa» de vida de la NASA: la vida es «un sistema químico autosostenible capaz de evolución darwiniana». ¿Incluye esto a los virus? Probablemente no, pero depende de lo que leamos en la resbaladiza frase «autosostenible». Sea como sea, no se resalta exactamente la dependencia que la vida tiene de su ambiente. El ambiente, por su propia naturaleza, parece ajeno a la vida; veremos que no lo es, en absoluto. Los dos van siempre de la mano.

¿Qué ocurre cuando la vida queda amputada de su ambiente preferido? Morimos, desde luego: estamos vivos o estamos muertos. Pero ello no siempre es cierto. Cuando quedan separados de los recursos de una célula patrón, los virus no se descomponen y «mueren» instantáneamente: son relativamente insensibles a los estragos del mundo. En cada mililitro de agua de mar hay diez veces más virus, a la espera de su momento, que bacterias. La resistencia que un virus tiene a la descomposición recuerda la de una spora bacteriana, que se encuentra en un estado de animación suspendida y puede permanecer así durante muchos años. Las esporas sobreviven miles de años en el permafrost, o incluso en el espacio exterior, sin metabolizar en absoluto. No son las únicas: las semillas e incluso animales como los tardígrados pueden resistir condiciones extremas tales como la deshidratación total, la radiación a dosis mil veces superiores a las que matarían a un ser humano, las presiones intensas del fondo del océano, o el vacío del espacio... todo ello sin alimento ni agua.

¿Por qué razón los virus, las esporas y los tardígrados no caen en pedazos, conforme a la descomposición universal que dicta la segunda ley de la termodinámica? Podrían hacerlo al final, si resultaran hechos polvo por el impacto directo de un rayo cósmico o un autobús; pero, de otro modo, son casi completamente estables en su estado no vivo. Esto nos dice algo importante acerca de la diferencia entre la vida y vivir. Técnicamente, las esporas no viven, aunque la mayoría de los biólogos las clasificarían como vivas, porque conservan el potencial de revivir. Pueden volver a vivir, de modo que no están muertas. No sé por qué tendríamos que considerar a los virus bajo una luz diferente: también ellos vuelven a copiarse tan pronto como se encuentran en el ambiente adecuado. Y lo mismo para los tardígrados. La

vida tiene que ver con su estructura (dictada en parte por los genes y la evolución), pero vivir (crecer, proliferar) tiene que ver con el ambiente, con cómo estructura y ambiente se interrelacionan. Sabemos muchísimas cosas acerca de cómo los genes codifican los componentes físicos de las células, pero mucho menos acerca de cómo las limitaciones físicas dictan la estructura y la evolución de las células.

Energía, entropía y estructura

La segunda ley de la termodinámica afirma que la entropía (el desorden) ha de aumentar, de modo que a primera vista parece raro que una espora o un virus tengan que ser tan estables. La entropía, a diferencia de la vida, tiene una definición específica y puede medirse (tiene unidades de joules por kelvin por mol, ya que el lector lo pregunta). Tomemos una espora y aplastémosla hasta hacerla papilla: molámosla hasta reducirla a todos sus componentes moleculares, y midamos el cambio de entropía. ¡Es seguro que la entropía habrá aumentado! Lo que antes era un sistema bellamente ordenado, capaz de volver a crecer tan pronto encontrara condiciones favorables, es ahora un surtido aleatorio de fragmentos no funcionales: elevada entropía, por definición. ¡Pero no! Según las minuciosas mediciones del bioenergetista Ted Battley, la entropía apenas cambió. Ello es debido a que para la entropía hay algo más que la espora; hemos de considerar asimismo su entorno, y también este tiene un cierto nivel de desorden.

Una espora está compuesta de partes que interactúan y que encajan ajustadamente entre sí. Hay membranas aceitosas (lipídicas) que se separan naturalmente del agua debido a fuerzas físicas que actúan entre las moléculas. Una mezcla de lípidos aceitosos agitada en agua se distribuirá espontáneamente en una fina bicapa, una membrana biológica que encierra una vesícula acuosa, porque este es el estado más estable (figura 7). Por razones parecidas, un vertido de petróleo se extenderá por la superficie del océano en forma de delgada capa, y causará la devastación de la vida a lo largo de cientos de kilómetros cuadrados. Se dice que el aceite y el agua son inmiscibles: las fuerzas físicas de atracción y repulsión significan que prefieren interactuar con sí mismos que con el otro. Las proteínas se comportan de manera muy parecida: las que tienen muchas cargas eléctricas se disuelven en el agua; las que carecen de cargas interactúan mucho mejor con los aceites: son hidrófobas, literalmente, que «aborrecen el agua». Cuando las moléculas de aceite se unen entre sí, y las proteínas cargadas

eléctricamente se disuelven en el agua, se libera energía: este es un estado de la materia físicamente estable, de baja energía, «cómodo». La energía se libera como calor. El calor es el movimiento de las moléculas, su forcejeo y desorden molecular. Entropía. De modo que la emisión de calor cuando el aceite y el agua se separan aumenta realmente la entropía. En términos de entropía *global*, pues, y tomando en consideración todas estas interacciones físicas, una membrana oleosa ordenada alrededor de una célula es un estado de entropía *superior* que una mezcla aleatoria de moléculas inmiscibles, aunque *parezca* más ordenado.^[2]

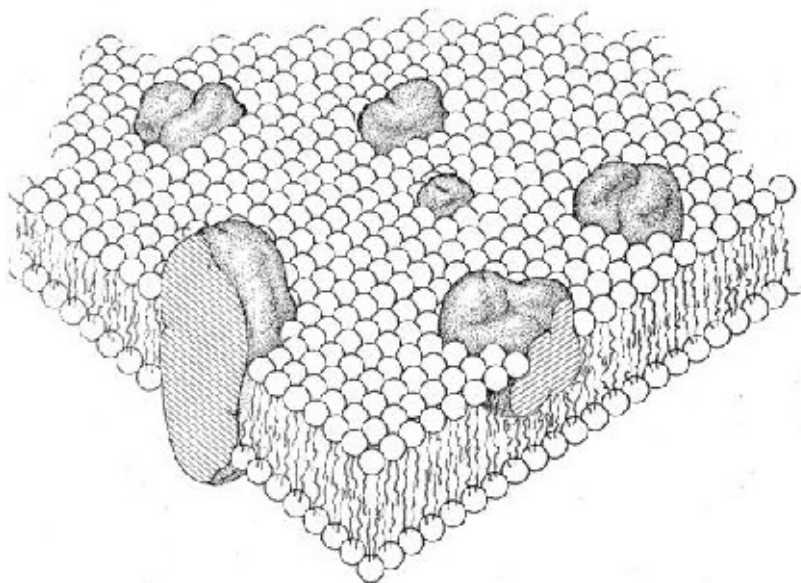


FIG. 7. **Estructura de una membrana lipídica.** Modelo original del modelo de mosaico fluido de la bicapa lipídica, tal como lo ilustraron Singer y Nicholson en 1972. Las proteínas flotan, sumergidas en un mar de lípidos, algunas parcialmente incrustadas, y otras que se extienden por toda la membrana. Los lípidos están compuestos de cabezas hidrófilas (amantes del agua), típicamente glicerol fosfato, y de colas hidrófobas (que aborrecen el agua), generalmente ácidos grasos en bacterias y eucariotas. La membrana está organizada como una bicapa, con cabezas hidrófilas que interactúan con los contenidos acuosos del citoplasma y del entorno, y colas hidrófobas dirigidas hacia el interior y que interactúan entre sí. Este es un estado de baja energía, físicamente «cómodo»: a pesar de su aspecto ordenado, la formación de bicapas lipídicas aumenta realmente la entropía general al liberar al entorno energía en forma de calor.

Si pulverizamos una espora, la entropía total casi no cambia, porque aunque la espora aplastada está más desordenada, ahora las partes componentes tienen una energía superior a la que tenían antes: los aceites se han mezclado con el agua, las proteínas inmiscibles se encajan unas con otras. Ese estado físicamente «incómodo» cuesta energía. Si un estado físicamente cómodo libera energía a su entorno en forma de calor, un estado físicamente incómodo hace lo contrario. Debe absorberse energía del entorno, rebajando así su entropía y enfriándolo. Los escritores de relatos de horror captan el

punto central en sus escalofrantes narraciones... casi literalmente. Espectros, poltergeists y Dementors^[3] enfrían, o incluso congelan, su entorno inmediato, al absorber energía para pagar por su existencia sobrenatural.

Cuando se toma en consideración todo esto en el caso de la espora, la entropía total apenas cambia. Al nivel molecular, la estructura de polímeros minimiza localmente la energía, y el exceso de energía se libera como calor al entorno, aumentando su entropía. Las proteínas se pliegan de manera natural en formas con la menor energía posible. Sus partes hidrófobas se hallan enterradas lejos del agua en la superficie. Las cargas eléctricas se atraen o repelen entre sí: las cargas positivas están fijas en su lugar por cargas negativas que compensan, estabilizando así la estructura tridimensional de la proteína. De modo que las proteínas se pliegan espontáneamente en formas concretas, aunque no siempre de una manera provechosa. Los priones son proteínas perfectamente normales que espontáneamente se vuelven a plegar en estructuras semicristalinas que actúan como moldes para priones más replgados. La entropía total apenas cambia. Puede haber varios estados estables para una proteína, y sólo uno de ellos útil para una célula; pero en términos de entropía hay poca diferencia entre ellos. Y quizá lo que es más sorprendente es que hay poca diferencia en entropía global entre una sopa desordenada de aminoácidos individuales (las piezas constituyentes de las proteínas) y una proteína hermosamente plegada. Desplegar la proteína la devuelve a un estado más parecido a una sopa de aminoácidos, lo que aumenta su entropía. Pero hacerlo también expone los aminoácidos hidrófobos al agua, y ese estado físicamente incómodo absorbe energía del exterior, lo que hace disminuir la entropía del entorno y lo enfría: es lo que podríamos denominar el «efecto poltergeist». La idea de que la vida es un estado de baja entropía (que está más organizada que una sopa) no es estrictamente cierta. El orden y la organización de la vida está más que compensado por el desorden aumentado del entorno.

Así pues, ¿de qué estaba hablando Erwin Schrödinger cuando dijo que la vida «chupa» entropía negativa de su ambiente, con lo que quería decir que de alguna manera la vida extrae orden de su entorno? Bueno, aunque un caldo de aminoácidos pudiera tener la misma entropía que una proteína perfectamente plegada, existen dos sentidos en los que la proteína es menos probable, y por lo tanto cuesta energía.

Primero, el caldo de aminoácidos no se unirá espontáneamente para formar una cadena. Las proteínas son cadenas de aminoácidos conectados, pero los aminoácidos no son intrínsecamente reactivos. Para hacer que se

unan, las células vivas necesitan primero activarlos. Sólo entonces reaccionarán y formarán una cadena. Esto libera aproximadamente la misma cantidad de energía que la que se usó al principio para activarlos, de modo que en realidad la entropía total permanece aproximadamente igual. La energía liberada cuando la proteína se pliega se pierde en forma de calor, lo que aumenta la entropía del entorno. De modo que existe una *barrera energética* entre dos estados estables de forma equivalente. De la misma manera que la barrera energética significa que es complicado conseguir que se formen proteínas, también existe una barrera para su degradación. Hace falta un cierto esfuerzo (y enzimas digestivos) para descomponer las proteínas en sus partes componentes. Hemos de apreciar que la tendencia de las moléculas orgánicas a interactuar entre sí, a formar estructuras mayores, ya sean proteínas, DNA o membranas, no es más misteriosa que la tendencia a la formación de grandes cristales en lava que se enfría. Si se dan los suficientes componentes básicos *reactivos*, esas estructuras mayores son el estado más estable. La pregunta real es: ¿de dónde vienen todos los componentes básicos reactivos?

Esto nos lleva al segundo problema. Un caldo de aminoácidos, y ya no digamos aminoácidos activados, tampoco es exactamente probable en el ambiente actual. Si se lo deja tal cual, terminará por reaccionar con el oxígeno y volverá a ser una mezcla simple de gases: dióxido de carbono, óxidos de nitrógeno y de azufre, y vapor de agua. En otras palabras: hace falta energía para formar estos aminoácidos, para empezar, y dicha energía se libera cuando se descomponen otra vez. Esta es la razón por la que podemos sobrevivir durante un cierto tiempo sin comer, descomponiendo las proteínas de nuestros músculos y utilizándolas como combustible. Esta energía no proviene de las mismas proteínas, sino de la combustión de sus aminoácidos constituyentes. Así, semillas, esporas y virus no son perfectamente estables en el ambiente actual, rico en oxígeno. Sus componentes reaccionarán con el oxígeno (se oxidarán) lentamente a lo largo del tiempo, y esto termina por erosionar su estructura y función, impidiendo que retornen a la vida en las condiciones adecuadas. Las semillas mueren. Pero cambiemos la atmósfera, mantengamos el oxígeno a raya y son estables indefinidamente.^[4] Puesto que los organismos se hallan «fuera del equilibrio» con el ambiente global oxigenado, tenderán a oxidarse, a menos que el proceso se impida activamente. (Veremos en el capítulo siguiente que este no fue siempre el caso.)

De modo que en circunstancias normales (en presencia de oxígeno) cuesta energía fabricar aminoácidos y otras piezas biológicas fundamentales, como los nucleótidos, a partir de moléculas sencillas como dióxido de carbono e hidrógeno. Y cuesta energía unir las en largas cadenas, polímeros como las proteínas y el DNA, aun cuando hay poco cambio de entropía. Esto es de lo que va vivir: hacer nuevos componentes, ponerlos todos juntos, crecer, reproducirse. El crecimiento significa asimismo transportar activamente materiales hacia dentro y hacia fuera de la célula. Todo esto requiere un flujo continuo de energía, lo que Schrödinger denominaba «energía libre». La ecuación en la que pensaba es emblemática, y relaciona la entropía y el calor con la energía libre. Es bastante simple:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

¿Qué significa esto? El símbolo griego Δ (delta) significa un cambio. ΔG es el cambio en la energía libre de Gibbs, así llamada por el gran y solitario físico americano del siglo XIX J. Willard Gibbs. Es la energía que está «libre» para impulsar el trabajo mecánico, como la contracción muscular o cualquier cosa que ocurra en la célula. ΔH es el cambio en el calor, que se emite al entorno, caldeándolo y, por lo tanto, aumentando su entropía. Una reacción que libera calor al entorno ha de enfriar el propio sistema, porque ahora hay menos energía en él del que había antes de la reacción. De modo que si se emite calor desde el sistema al entorno, ΔH , que se refiere al sistema, toma un signo negativo. T es la temperatura. Es importante simplemente para el contexto. Emitir una cantidad fija de calor a un ambiente fresco tiene un mayor efecto sobre dicho ambiente que el que tendría la misma cantidad exacta de calor emitido a un ambiente cálido: la entrada relativa es mayor. Finalmente, ΔS es el cambio en entropía del sistema. Este adopta un signo negativo si la entropía del sistema disminuye, y se hace más ordenado, y es positivo si la entropía aumenta, y el sistema se hace más caótico.

En su conjunto, para que cualquier reacción tenga lugar espontáneamente la energía libre, ΔG , ha de ser negativa. Lo mismo es cierto para la suma total de todas las reacciones que constituyen vivir. Es decir, una reacción tendrá lugar por su cuenta *únicamente* si ΔG es negativo. Para que este sea el caso, o bien la entropía del sistema ha de aumentar (el sistema se hace más desordenado), o bien el sistema ha de perder energía en forma de calor, o ambas cosas a la vez. Esto significa que la entropía local puede reducirse (el sistema puede hacerse más ordenado) mientras ΔH es todavía más negativo, lo que significa que se emite muchísimo calor al entorno. En resumidas

cuentas, para impulsar el crecimiento y la reproducción (¡para vivir!), alguna reacción ha de liberar continuamente calor en el entorno, haciéndolo más desordenado. Piense el lector en las estrellas. Pagan por su existencia ordenada emitiendo enormes cantidades de energía al universo. En nuestro propio caso, pagamos por nuestra existencia continuada emitiendo calor a partir de la reacción incesante que es la respiración. Quemamos continuamente alimento en oxígeno, y emitimos calor al ambiente. Esta pérdida de calor no es despilfarro: es estrictamente necesaria para que la vida exista. Cuanto mayor es la pérdida de calor, mayor es la posible complejidad. [5]

Todo lo que ocurre en una célula viva es espontáneo, y tendrá lugar voluntariamente, dado el punto de partida adecuado. ΔG es siempre negativo. Desde el punto de vista energético, siempre es cuesta abajo. Pero esto significa que el punto de partida ha de ser muy elevado. Para fabricar una proteína, el punto de partida es el ensamblaje improbable de suficientes aminoácidos *activados* en un pequeño espacio. Entonces emitirán energía cuando se unan y se doblen para formar proteínas, aumentando así la entropía del entorno. Incluso los aminoácidos activados se formarán espontáneamente, dado un número suficiente de precursores reactivos adecuados. Y dichos precursores reactivos adecuados también se formarán espontáneamente, *dado un ambiente muy reactivo*. Así, en último término, la energía para el crecimiento procede de la reactividad del ambiente, que fluye continuamente a través de las células vivas (en la forma de alimento y oxígeno en nuestro caso, de fotones de luz en el caso de las plantas). Las células vivas acoplan este flujo continuo de energía al crecimiento, superando así su tendencia a descomponerse de nuevo. Lo hacen mediante estructuras ingeniosas, en parte especificadas por los genes. Pero sean cuales sean dichas estructuras (ya llegaremos a ello), son ellas mismas el resultado de crecimiento y replicación, selección natural y evolución, ninguna de las cuales es posible en ausencia de un flujo continuo de energía procedente de algún lugar del ambiente.

La gama curiosamente restringida de energía biológica

Los organismos necesitan una cantidad extraordinaria de energía para vivir. La «moneda» energética utilizada por todas las células vivas es una molécula denominada ATP, que significa adenosín trifosfato^[6] (pero no se preocupe por ello el lector). El ATP funciona como una moneda en una máquina tragaperras. Proporciona energía a una vuelta de la máquina, que poco

después deja de funcionar. En el caso del ATP, la «máquina» es típicamente una proteína. El ATP impulsa un cambio de un estado estable a otro, como activar un interruptor de una posición a otra. En el caso de la proteína, el interruptor es de una conformación estable a otra. Para hacer que vuelva al estado anterior es necesario otro ATP, de la misma manera que hay que insertar otra moneda en la máquina tragaperras para obtener otra partida. Imagine el lector la célula como un enorme salón recreativo, lleno de máquinas proteínicas, todas ellas accionadas por monedas de ATP de esta suerte. ¡Una única célula consume del orden de 10 *millones* de moléculas de ATP cada segundo! El número es impresionante. Hay unos 40 billones de células en el cuerpo humano, lo que da una cantidad total de ATP de unos 60-100 kilogramos por día: aproximadamente nuestro propio peso corporal. En realidad, contenemos sólo unos 60 gramos de ATP, de modo que sabemos que cada molécula de ATP se recarga una o dos veces por minuto.

¿Se recarga? Cuando el ATP se «escinde», libera energía libre que impulsa el cambio conformacional, así como libera el suficiente calor para hacer que ΔG sea negativo. Por lo general el ATP se escinde en dos fragmentos desiguales, ADP (adenosín difosfato) y fosfato inorgánico (PO_4^{3-}). Este es el mismo material que utilizamos en los fertilizantes, y por lo general se indica como P_i . Así pues, cuesta energía volver a formar ATP a partir de ADP y P_i . La energía de la respiración (la energía liberada de la reacción del alimento con el oxígeno) se utiliza para producir ATP a partir de ADP y P_i . Es así. El ciclo sin fin es tan sencillo como esto:



No somos nada especial. Bacterias tales como *Escherichia coli* pueden dividirse cada 20 minutos. Para mantener su crecimiento *E. coli* consume alrededor de 50.000 millones de ATPs por división celular, alrededor de 50-100 veces la masa de cada célula. Esto supone unas cuatro veces nuestra propia tasa de síntesis de ATP. Si se convierten estos números en potencia medida en watts siguen siendo increíbles. Nosotros utilizamos del orden de unos 2 miliwatts de energía por gramo, o unos 130 watts para una persona media que pese 65 kg, algo más que una bombilla eléctrica estándar de 100 watts. Esto puede no parecer mucho, pero por gramo es un factor de 10.000 más que el Sol (del que sólo una minúscula fracción, en cada momento, está experimentando fusión nuclear). La vida no es como una candela; más bien es como un lanzador de cohetes.

Así, desde un punto de vista teórico, la vida no es un misterio. No contraviene ninguna ley de la naturaleza. La cantidad de energía que las células vivas hacen pasar a su través, segundo a segundo, es astronómica, pero entonces la cantidad de energía que fluye a raudales sobre la Tierra en forma de luz solar es muchos órdenes de magnitud más (debido a que el Sol es enormemente mayor, aunque tiene menos potencia por gramo). Mientras alguna porción de esta energía esté disponible para impulsar la bioquímica, se podría pensar que la vida podría operar casi de cualquier manera. Tal como vimos con la información genética en el capítulo anterior, no parece haber ninguna limitación fundamental en cómo se utiliza la energía, sólo que tiene que haber gran cantidad de ella. Esto hace más sorprendente que la vida sobre la Tierra resulte estar extremadamente limitada en su energética.

Hay dos aspectos de la energía de la vida que son inesperados. Primero, todas las células derivan su energía de sólo un tipo particular de reacción química, conocida como reacción *redox*, en la que se transfieren electrones de una molécula a otra. Redox significa «reducción y oxidación». Es, simplemente, la transferencia de uno o más electrones de un donante a un receptor. Cuando el donante transfiere electrones, se dice que se oxida. Esto es lo que ocurre cuando sustancias tales como el hierro reaccionan con el oxígeno: transfieren electrones al oxígeno, y se oxidan como herrumbre. Se dice que la sustancia que recibe los electrones, en este caso el oxígeno, se reduce. En la respiración o en un fuego, el oxígeno (O_2) se reduce a agua (H_2O) porque cada átomo de oxígeno capta dos electrones (para dar O^{2-}) más dos protones, que equilibran las cargas. La reacción avanza porque libera energía en forma de calor, aumentando así la entropía. Toda la química en último término aumenta el calor del entorno y disminuye la energía del propio sistema; la reacción del hierro o el alimento con oxígeno lo hace particularmente bien, y libera gran cantidad de energía (como en un fuego). La respiración *conserva* parte de la energía liberada de dicha reacción en forma de ATP, al menos por el breve período hasta que el ATP se escinde de nuevo. Esto libera como calor la energía restante contenida en el enlace ADP- P_i del ATP. Al final, respiración y combustión son equivalentes; la ligera demora entre una y otra es lo que conocemos como vida.

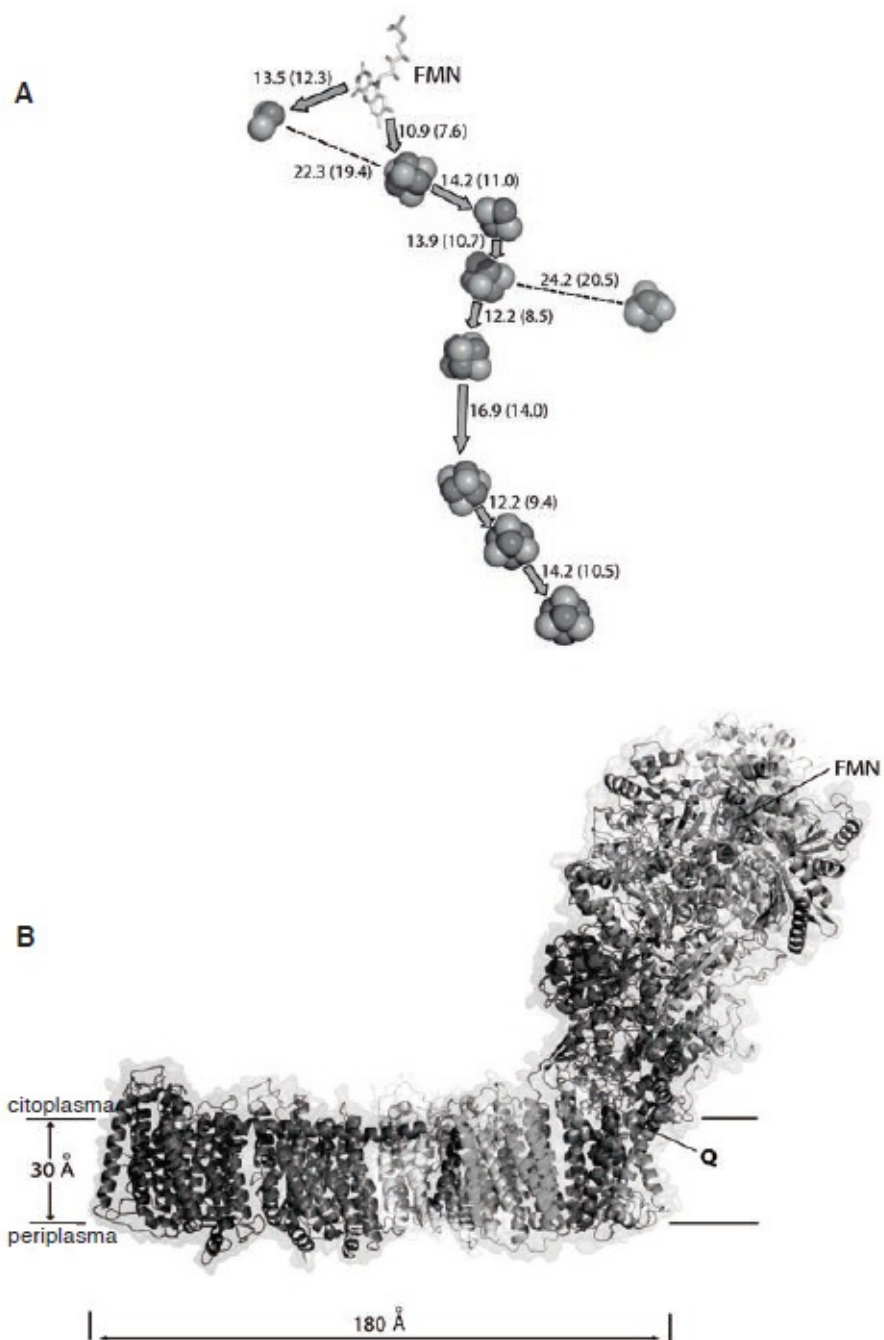
Debido a que electrones y protones suelen estar unidos (pero no siempre) de esta manera, a veces se define la reducción como la transferencia de un átomo de hidrógeno. Pero las reducciones son mucho más fáciles de comprender si se piensa principalmente en términos de electrones. Una secuencia de reacciones de oxidación y reducción (redox) equivale a la

transferencia de un electrón a lo largo de una cadena conectada de portadores, que no es diferente del flujo de corriente eléctrica a lo largo de un cable. Esto es lo que ocurre en la respiración. Los electrones arrancados del alimento no son transferidos directamente al oxígeno (que liberaría toda la energía de golpe) sino a una «pasadera»: típicamente, uno de varios átomos de hierro cargados (Fe^{3+}) embutidos en una proteína respiratoria, a menudo como parte de un pequeño cristal inorgánico conocido como «grupo de hierro-azufre» (véase la figura 8). Desde allí el electrón salta a un grupo muy parecido, pero con una «necesidad» algo mayor por el electrón. A medida que el electrón es atraído de un grupo al siguiente, cada uno de los grupos es primero reducido (al aceptar un electrón, de modo que un Fe^{3+} se convierte en Fe^{2+}) y después oxidado (al perder un electrón y volver a ser Fe^{3+}) a su vez. Finalmente, después de unos 15 aproximadamente de dichos saltos, el electrón alcanza el oxígeno. Formas de crecimiento que a primera vista parecen tener poco en común, como la fotosíntesis en las plantas y la respiración en los animales, resultan ser básicamente lo mismo en el sentido de que ambas implican la transferencia de electrones a lo largo de dichas «cadenas respiratorias». ¿Por qué habría de ser así? La vida podría haber sido impulsada por energía térmica o mecánica, o por radiactividad, o descargas eléctricas, o radiación ultravioleta, la imaginación es el límite; pero no, toda la vida es impulsada por química redox, mediante cadenas respiratorias notablemente similares.

El segundo aspecto inesperado de la energía de la vida es el mecanismo detallado por el que la energía se conserva en los enlaces del ATP. La vida no usa química sencilla, sino que impulsa la formación de ATP por intermedio de gradientes de protones a través de delgadas membranas. Llegaremos a lo que esto significa, y cómo se hace, en un momento. Por ahora, baste con recordar que este mecanismo peculiar era totalmente inesperado: «la idea más contraria al sentido común en biología desde Darwin», según el biólogo molecular Leslie Orgel. En la actualidad, conocemos con un detalle asombroso los mecanismos moleculares de cómo se generan y se emplean los gradientes de protones. También sabemos que el uso de gradientes de protones es universal en toda la vida en la Tierra: la energía de los protones es una parte tan fundamental de la vida como el propio DNA, el código genético universal. Pero no sabemos casi nada acerca de cómo surgió por evolución este mecanismo de energía biológica contrario al sentido común. Por alguna razón desconocida, parece que la vida en la Tierra utiliza un subconjunto extraño y sorprendentemente limitado de posibles mecanismos energéticos. ¿Refleja esto las peculiaridades de la historia, o son estos métodos mucho

mejores que cualesquiera otros que finalmente llegaron a dominar? O, todavía más intrigante: ¿podría ser esta la única manera?

Esto es lo que está ocurriendo en el lector ahora mismo. Efectuemos un recorrido vertiginoso por el interior de una de sus células, pongamos que una célula del músculo cardíaco. Sus contracciones rítmicas son impulsadas por ATP, que desborda desde las numerosas y grandes mitocondrias, las centrales energéticas de las células. Reduzcamos nuestro tamaño hasta el de una molécula de ATP y penetremos a través de un gran poro proteínico en la membrana externa de una mitocondria. Nos encontraremos en un espacio confinado, como el compartimento del motor de una barca, abarrotado de una abrumadora maquinaria proteínica, que se extiende hasta donde la vista alcanza. El suelo bulle con lo que parecen pequeñas bolas, que salen disparadas de las máquinas, apareciendo y desapareciendo en cuestión de milisegundos. ¡Protones! Todo este espacio danza con las apariciones fugaces de protones, los núcleos cargados positivamente de los átomos de hidrógeno. ¡No es extraño que apenas podamos verlos! Si nos introducimos en el bastión interior, la matriz, a través de una de estas monstruosas máquinas proteínicas, un espectáculo extraordinario nos da la bienvenida. Nos hallamos en un espacio cavernoso, un vórtice vertiginoso en el que paredes fluidas pasan rápidamente a nuestro lado en todas direcciones, todas repletas de gigantescas máquinas que rechinan y giran. ¡Cuidado con la cabeza! Estos enormes complejos proteínicos se hallan profundamente hundidos en las paredes, y se desplazan lentamente como si estuvieran sumergidos en el mar. Pero sus partes se desplazan a una velocidad asombrosa. Algunas se mueven hacia delante y hacia atrás, demasiado rápidamente para que el ojo pueda verlas, como los pistones de un motor de vapor. Otras giran sobre su eje, y amenazan con soltarse y salir volando a cada momento, impulsadas por cigüeñales que hacen cabriolas. Decenas de miles de estas locas máquinas de movimiento perpetuo se extienden en todas direcciones, zumbando, todas sonido y furia, que significan... ¿qué?



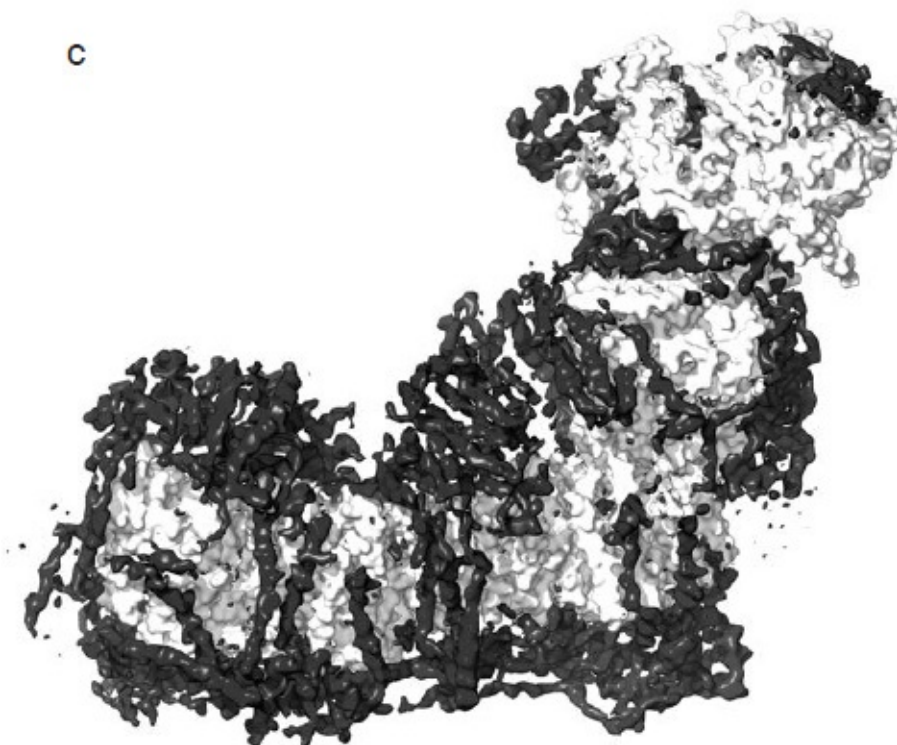


FIG. 8. **Complejo I de la cadena respiratoria.** **A** Grupos de hierro-azufre están espaciados a distancias regulares de 14 angstroms o menos; los electrones saltan de un grupo al siguiente mediante el «efecto túnel cuántico», y la mayoría siguen la ruta principal de las flechas. Los números indican la distancia en angstroms desde el centro de un grupo al de otro; los números entre paréntesis dan la distancia de borde a borde. **B** Todo el complejo I en bacterias en la hermosa cristalografía de rayos X de Leo Sazanov. El brazo vertical de la matriz transfiere electrones desde el FMN,^[7] donde entran en la cadena respiratoria, hasta el coenzima Q (también denominado ubiquinona), que los transfiere al siguiente complejo proteínico gigante. Puede apreciarse apenas la ruta de grupos de hierro-azufre que se muestra en **A** enterrada dentro de la proteína. **C** Complejo I de los mamíferos, que muestra las mismas subunidades básicas que se encuentran en las bacterias, pero parcialmente escondidas bajo unas 30 subunidades más pequeñas, adicionales, que se ilustran en tonos oscuros en la reveladora estructura de criomicroscopía de Judy Hirst.

Nos encontramos en el epicentro termodinámico de la célula, la sede de la respiración celular, en las profundidades de una mitocondria. Se arranca hidrógeno de los restos moleculares de nuestro alimento, y es trasladado al primero y mayor de estos gigantescos complejos respiratorios, el complejo I. Este gran complejo está compuesto por hasta 45 proteínas distintas, cada una de las cuales es una cadena de varios cientos de aminoácidos. Si nosotros, un ATP, fuéramos tan grandes como una persona, el complejo I sería un rascacielos. Pero no un rascacielos ordinario: una máquina dinámica que funciona como un motor de vapor, un artillugio terrorífico que tiene vida propia. Los electrones son separados de los protones y son suministrados a este complejo enorme; son succionados por un extremo y escupidos por el otro, recorriendo todo el camino, en las profundidades de la misma membrana. Desde allí los electrones pasan a través de otros dos complejos

proteínicos gigantes, que conjuntamente constituyen la cadena respiratoria. Cada complejo individual contiene múltiples «centros redox» (unos nueve en el complejo I) que de manera transitoria contienen un electrón (figura 8). Los electrones saltan de un centro a otro. En realidad, el espaciado regular de dichos centros sugiere que los electrones «perforan un túnel» mediante alguna forma de magia cuántica, apareciendo y desapareciendo fugazmente, según las reglas de la probabilidad cuántica. Todo lo que los electrones pueden ver es el siguiente centro redox, mientras no se halle muy lejos. Aquí la distancia se mide en angstroms (Å), que es el tamaño aproximado de un átomo.^[8] Mientras cada centro redox esté separado unos 14 Å del siguiente, y cada uno posea una afinidad algo mayor por un electrón que el anterior, los electrones saltarán a lo largo de esta ruta de centros redox, como si cruzaran un río sobre un camino de pasaderas espaciadas regularmente. Pasan directamente a través de los tres gigantescos complejos respiratorios, pero no los advierten de la misma manera que no necesitamos darnos cuenta del río. Son arrastrados hacia delante por el potente tirón del oxígeno, su voraz apetito químico por los electrones. Esto no es una acción a distancia: tiene que ver con la probabilidad de que un electrón esté en el oxígeno en lugar de estar en algún otro lugar. Es equivalente a un cable, aislado por proteínas y lípidos, que canaliza la corriente de electrones desde el «alimento» al oxígeno. ¡Bienvenido a la cadena respiratoria!

Aquí la corriente eléctrica lo anima todo. Los electrones saltan a lo largo de su senda, interesados únicamente en su ruta hasta el oxígeno, y ajenos a las rechinantes máquinas que se aferran al paisaje como si fueran bombas de varilla de pozos de petróleo. Pero los complejos proteínicos gigantes están llenos de interruptores. Si un electrón se posa en un centro redox, la proteína contigua tiene una estructura determinada. Cuando dicho electrón se desplaza, la estructura cambia una fracción, una carga negativa se reajusta, una carga positiva la imita, redes enteras de enlaces débiles se recalibran, y el gran edificio pasa a tener una nueva conformación en una minúscula fracción de segundo. Cambios pequeños en un lugar abren canales cavernosos en otros lugares de la proteína. Después llega otro electrón, y toda la máquina retorna a su estado anterior. El proceso se repite decenas de veces por segundo. En la actualidad se conocen muchas cosas acerca de la estructura de estos complejos respiratorios, hasta una resolución de sólo unos pocos angstroms, cerca del nivel de los átomos. Sabemos de qué manera los protones se unen a moléculas de agua inmovilizadas, que a su vez se hallan sujetas en su lugar por cargas en la proteína. Sabemos cómo estas moléculas de agua cambian

cuando los canales se reconfiguran. Sabemos de qué manera los protones pasan de una molécula de agua a otra a través de grietas dinámicas, que se abren y se cierran en rápida sucesión, una ruta peligrosa a través de la proteína que se cierra de golpe después del paso del protón, impidiendo su retirada como si de una aventura de Indiana Jones se tratara: las proteínas malditas. Esta maquinaria enorme, complicada y móvil consigue sólo una cosa: transfiere protones de un lado de la membrana al otro.

Por cada par de electrones que atraviesa el primer complejo de la cadena respiratoria, cuatro protones cruzan la membrana. El par de electrones pasa entonces directamente al segundo complejo (que técnicamente es el complejo III; el complejo II es un punto de entrada alternativo), que envía otros cuatro protones a través de la barrera. Finalmente, en el último gran complejo respiratorio, los electrones encuentran su nirvana (el oxígeno), pero no antes de que otros dos protones hayan sido enviados a través de la membrana. Para cada par de electrones que se arrancan del alimento, se envían diez protones a través de la membrana. Y eso es todo (figura 9). Un poco menos de la mitad de la energía liberada por el flujo de electrones hasta el oxígeno se recupera en el gradiente de protones. Toda esta energía, todo este ingenio, todas las enormes estructuras proteínicas, todo ello se dedica a bombear protones a través de la membrana mitocondrial interna. Una mitocondria contiene decenas de miles de copias de cada complejo respiratorio. Una única célula contiene cientos de miles de mitocondrias. Nuestros 40 billones de células contienen al menos un trillón de mitocondrias, con una superficie retorcida combinada de unos 14.000 *metros* cuadrados: unos cuatro campos de fútbol. Su tarea es bombear protones, y en total bombean más de 10^{21} protones (casi tantos como estrellas hay en el universo conocido) *cada segundo*.

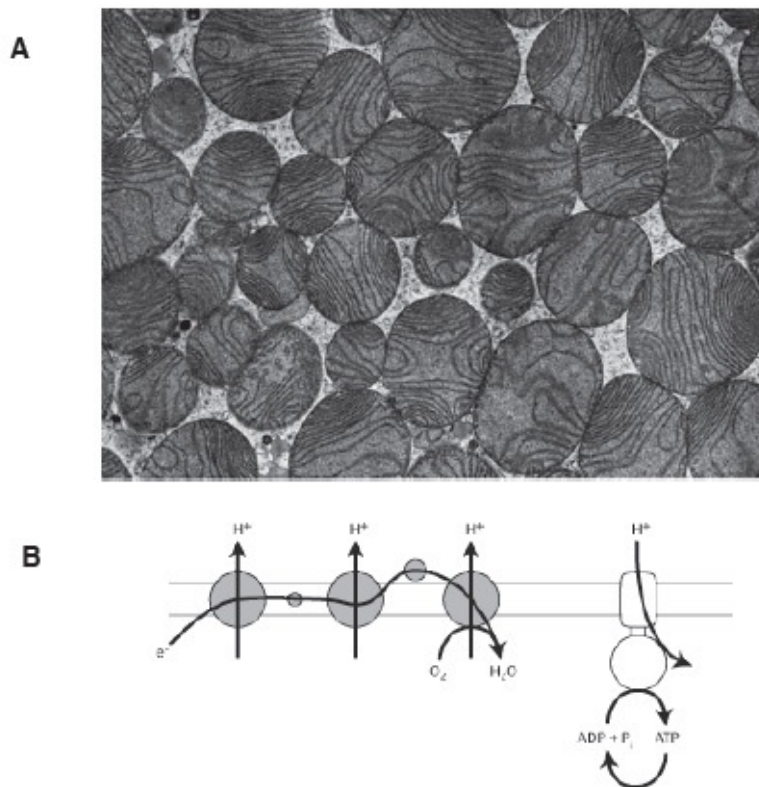


FIG. 9. Cómo funcionan las mitocondrias. **A** Micrografía electrónica de mitocondrias, que muestran las membranas internas (crestas) retorcidas, en las que tiene lugar la respiración. **B** Esquema de la cadena respiratoria, que presenta los tres complejos proteínicos principales incrustados en la membrana interior. Los electrones (e^-) entran por la izquierda y pasan a través de tres grandes complejos proteínicos hasta el oxígeno. El primero es el complejo I (véase la figura 8 para una presentación más realista); después los electrones atraviesan los complejos III y IV. El complejo II (que no se muestra) es un punto de entrada distinto en la cadena respiratoria, y conduce los electrones directamente al complejo III. El pequeño círculo dentro de la membrana es la ubiquinona, que transporta electrones desde los complejos I y II al III; la proteína laxamente conectada a la superficie de la membrana es el citocromo *c*, que transporta electrones desde el complejo III al IV. La corriente de electrones hasta el oxígeno está indicada mediante la flecha. Esta corriente impulsa la extrusión de protones (H^+) a través de los tres complejos respiratorios (el complejo II transfiere electrones pero no bombea protones). Por cada par de electrones que recorre la cadena, en el complejo I se bombean cuatro protones, cuatro en el complejo III y dos en el complejo IV. El flujo de protones en sentido inverso a través de la ATP sintasa (que se muestra a la derecha) promueve la síntesis de ATP a partir de ADP y P_i .

Bueno, esta es la mitad de su trabajo. La otra mitad consiste en sangrar esta energía para producir ATP.^[9] La membrana mitocondrial es casi totalmente impermeable a los protones: este es el propósito de todos estos canales dinámicos que se cierran de golpe tan pronto como el protón los ha atravesado. Los protones son minúsculos (son sólo el núcleo del átomo más pequeño de todos, el átomo de hidrógeno), de modo que mantenerlos fuera no es ninguna hazaña. Los protones atraviesan el agua de manera más o menos instantánea, de modo que la membrana tiene que ser asimismo completamente impermeable al agua en todos los lugares. Los protones también están

cargados: portan una única carga positiva. Bombear protones a través de una membrana consigue dos cosas: primero, genera una diferencia en la concentración de protones en los dos lados; y segundo, produce una diferencia en carga eléctrica, siendo el exterior positivo con relación al interior. Esto significa que existe una diferencia de potencial electroquímico a través de la membrana, del orden de 150 a 200 milivolts. Puesto que la membrana es muy tenue (su grosor es de unos 6 nm), esta carga es muy intensa en una distancia muy corta. Volvamos a reducir nuestro tamaño hasta el de una molécula de ATP, y la intensidad del campo eléctrico que experimentaremos en las inmediaciones de la membrana (la intensidad del campo) es de 30 millones de volts por metro, igual a la de un relámpago, o mil veces la capacidad de la instalación eléctrica de una casa normal.

Este enorme potencial eléctrico, que se conoce como fuerza protón motriz, impulsa la nanomáquina proteínica más impresionante de todas, la ATP sintasa (figura 10). Motriz implica movimiento, y la ATP sintasa es realmente un motor rotatorio, en el que el flujo de protones hace girar un cigüeñal, que a su vez hace girar una cabeza catalítica. Estas fuerzas mecánicas impulsan la síntesis de ATP. La proteína funciona como una turbina hidroeléctrica, por medio de la cual los protones, confinados en un depósito detrás de la barrera de la membrana, inundan la turbina y la atraviesan como agua que cae en cascada cuesta abajo, y hace girar el motor rotatorio. Esto es apenas una licencia poética, sino una descripción precisa, pero es difícil transmitir la asombrosa complejidad de este motor proteínico. Todavía no sabemos cómo funciona exactamente, cómo cada protón se une al anillo abierto dentro de la membrana, cómo las interacciones electrostáticas hacen girar este anillo únicamente en una dirección, cómo el anillo que gira dobla el cigüeñal, produciendo cambios conformacionales en la cabeza catalítica, cómo las grietas que se abren y se cierran en esta cabeza agarran ADP y P_i y los obligan a juntarse en una unión mecánica, para prensar un nuevo ATP. Esto es nanoingeniería de precisión del mayor orden, un dispositivo mágico, y cuanto más descubrimos acerca del mismo, más maravilloso resulta. Hay quienes ven en él prueba de la existencia de Dios. Yo no. Yo veo la maravilla de la selección natural. Pero no hay duda de que se trata de una máquina maravillosa.

Por cada diez protones que atraviesan la ATP sintasa, la cabeza rotatoria efectúa un giro completo, y se liberan a la matriz tres moléculas de ATP acabadas de acuñar. La cabeza puede girar a más de cien revoluciones por segundo. Mencioné que al ATP se lo denomina la «moneda» energética

universal de la vida. La ATP sintasa y la fuerza protón motriz se conservan asimismo universalmente en toda la vida. Y quiero decir universalmente. La ATP sintasa se encuentra básicamente en todas las bacterias, todos los arqueos y todos los eucariotas (los tres dominios de la vida de los que hablamos en el capítulo anterior), excepto un puñado de bichos que en cambio se basan en la fermentación. Es tan universal como el propio código genético. En mi libro,^[10] la ATP sintasa tendría que ser tan simbólica de la vida como la doble hélice del DNA. Pero, ahora que el lector lo menciona, este es mi libro, y así es.

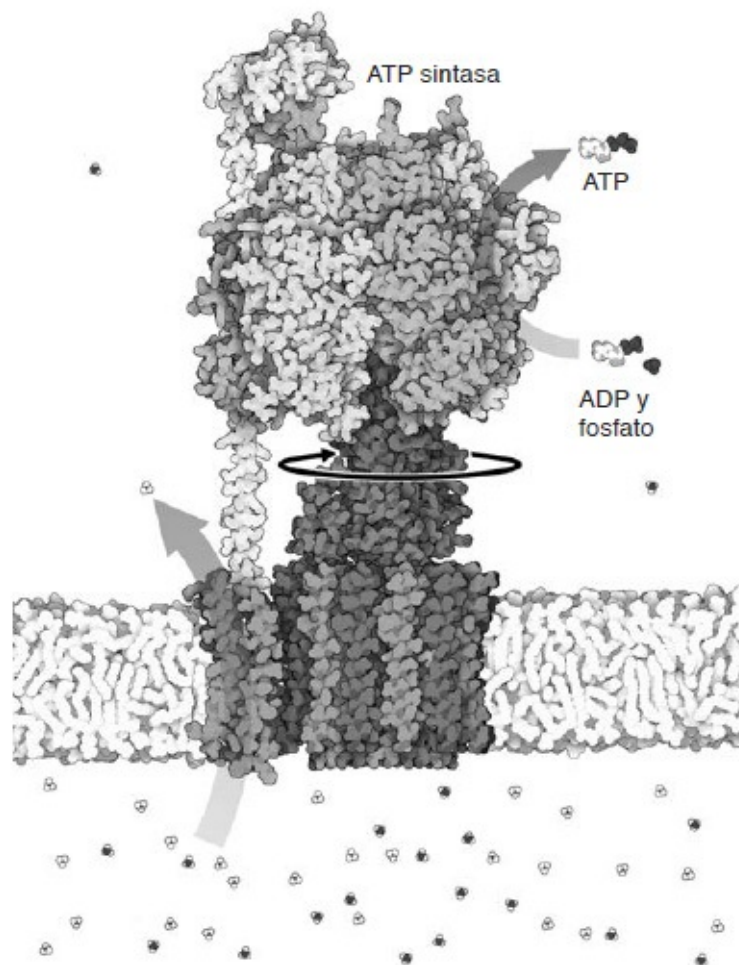


FIG. 10. **Estructura de la ATP sintasa.** La ATP sintasa es un notable motor rotatorio incrustado en la membrana (abajo). Esta magnífica versión artística de David Goodsell está hecha a escala, y muestra el tamaño de un ATP e incluso de protones en relación a la membrana y a la misma proteína. El flujo de protones a través de una subunidad de la membrana (flecha gris) impulsa la rotación del motor (a rayas) F_0 en la membrana, así como el eje de transmisión (caña) fijado encima (flecha negra giratoria). La rotación del eje de transmisión fuerza cambios conformacionales en la cabeza catalítica (subunidad F_1), que promueve la síntesis de ATP a partir de ADP y fosfato. El «estator» (el palo rígido a la izquierda) impide que la cabeza catalítica gire y la mantiene fijada en posición. Bajo la membrana se muestran los protones enlazados con el agua como iones hidronio (H_3O^+).

Un acertijo fundamental de la biología

El concepto de la fuerza protón motriz procede de uno de los científicos más discretamente revolucionarios del siglo xx, Peter Mitchell. Discreto únicamente porque su disciplina, la bioenergética, era (y sigue siendo) una especie de remanso en un mundo de investigación extasiado con el DNA. Esta fascinación se inició en los primeros años de la década de 1950 con Crick y Watson en Cambridge, donde Mitchell era un contemporáneo exacto. También Mitchell habría de ganar un premio Nobel, en 1978, pero sus ideas tuvieron una gestación mucho más traumática. A diferencia de la doble hélice, de la que Watson declaró inmediatamente que era «tan hermosa que tiene que ser verdad» (y tenía razón), las ideas de Mitchell eran muy contrarias al sentido común. El propio Mitchell era irascible, discutiendo y brillante, por turnos. Se vio obligado a retirarse debido a úlceras de estómago en los primeros años de la década de 1960, poco después de dar a conocer su «hipótesis quimiosmótica» en 1961 (que se publicó en *Nature*, como el tratado anterior, y más famoso, de Crick y Watson). «Quimiosmótica» es el término que Mitchell utilizó para referirse a la transferencia de protones a través de una membrana. De forma característica, empleó el término «osmótico» en su sentido griego original, que significa «empujar» (no en el uso más familiar de ósmosis, el paso de agua a través de una membrana semipermeable). La respiración empuja a los protones a través de una fina membrana, contra un gradiente de concentración, y por ello es quimiosmótico.

Con medios privados y una tendencia a lo práctico, Mitchell pasó dos años remozando una casa solariega cerca de Bodmin, en Cornualles, y transformándola en laboratorio y hogar, y abrió allí el Instituto Glynn en 1965. Durante las dos décadas siguientes, Mitchell y un reducido número de otras figuras importantes de la bioenergética se dispusieron a poner a prueba la hipótesis quimiosmótica de todas las maneras posibles. La relación entre ellos también fue dura. Este período ha pasado a los anales de la bioquímica como las «guerras de la fos ox» (fos ox es la abreviación de «fosforilación oxidativa», el mecanismo mediante el cual el flujo de electrones hasta el oxígeno se acopla a la síntesis del ATP). Es difícil darse cuenta de que ninguno de los detalles que he proporcionado en las últimas páginas era conocido en fecha tan reciente como la década de 1970. Muchos de ellos siguen siendo el foco de investigaciones activas.^[11]

¿Por qué las ideas de Mitchell fueron tan difíciles de aceptar? En parte porque eran genuinamente inesperadas. La estructura del DNA tiene perfecto

sentido: las dos hebras actúan como molde la una para la otra, y la secuencia de letras codifica la secuencia de aminoácidos en una proteína. En comparación, la hipótesis quimiosmótica parecía extremadamente estafalaria, y el mismo Mitchell bien pudiera haber estado hablando en marciano. La vida tiene que ver con la química, todos lo sabemos. El ATP se forma a partir de la reacción de ADP y fosfato, de modo que todo lo que se necesitaba era la transferencia de un fosfato a partir de alguna molécula reactiva intermedia al ADP. Las células están llenas de moléculas reactivas intermedias, de modo que sólo se trataba de encontrar la adecuada. O así se pensó durante varias décadas. Y entonces aparecía Mitchell, con un destello de locura en sus ojos, claramente obsesivo, escribiendo ecuaciones que nadie podía entender y declarando que la respiración no tenía nada que ver con la química, que la molécula reactiva intermedia que todos habían estado buscando ni siquiera existía, y que el mecanismo que acoplaba el flujo de electrones a la síntesis de ATP era en realidad un gradiente de protones a través de una membrana impermeable, la fuerza protón motriz. ¡No es de extrañar que hiciera que la gente se enojara!

Este es el material de la leyenda: un magnífico ejemplo de cómo la ciencia funciona de maneras inesperadas, publicitadas como un «cambio de paradigma» en biología en apoyo de la idea de Thomas Kuhn sobre las revoluciones científicas, pero que ahora se hallan prudentemente confinadas en los libros de historia. Los detalles se han podido estudiar al nivel atómico, culminando con el premio Nobel a John Walker en 1997 por la estructura de la ATP sintasa. Resolver la estructura del complejo I es una empresa todavía más ardua, pero a los que no son del gremio se les puede perdonar por pensar que esto son detalles, y que la bioenergética ya no está ocultando ningún descubrimiento revolucionario que pueda compararse con el de Mitchell. Esto es irónico, porque Mitchell llegó a su visión radical de la bioenergética no por pensar en el mecanismo detallado de la propia respiración, sino planteándose una pregunta mucho más sencilla y más profunda: ¿cómo consiguen las células (él pensaba en las bacterias) mantener sus entrañas diferentes del exterior? Desde buen principio consideró que los organismos y su ambiente estaban íntima e inextricablemente relacionados a través de las membranas, una opinión que es central en todo este libro. Mitchell apreciaba la importancia de estos procesos para el origen y la existencia de la vida de una manera que muy pocas personas han hecho desde entonces. Considere el lector esta frase, extraída de una conferencia que impartió en 1957 sobre el

origen de la vida, en un congreso en Moscú, cuatro años antes de publicar su hipótesis quimiosmótica:

No puedo considerar el organismo sin su ambiente... Desde un punto de vista formal, ambos pueden considerarse fases equivalentes entre las cuales se mantiene un contacto dinámico por parte de las membranas que los separan y los conectan.

Esta manera de pensar de Mitchell es más filosófica que los elementos básicos de la hipótesis quimiosmótica, que surgió a partir de ella, pero pienso que es igual de clarividente. Nuestro énfasis moderno en la biología molecular significa que prácticamente hemos olvidado la preocupación de Mitchell por las membranas como una conexión necesaria entre el interior y el exterior, con lo que Mitchell denominaba «química vectorial»: química con una dirección en el espacio, en el que la posición y la estructura son importantes. No química de tubo de ensayo, donde todo está mezclado en solución. Esencialmente toda la vida utiliza química redox para generar un gradiente de protones a través de una membrana. ¿Por qué demonios hacemos eso? Si estas ideas parecen ahora menos estrafalarias de lo que parecían en la década de 1960 es únicamente porque hemos convivido con ellas durante 50 años, y la familiaridad genera, si no indiferencia, al menos un interés menguante. Han acumulado polvo y se han instalado en los libros de texto, para no ser puestas en cuestión nunca jamás. Ahora sabemos que estas ideas son ciertas; pero ¿acaso estamos más cerca de saber por qué son ciertas? La pregunta se reduce a dos partes: ¿por qué todas las células vivas utilizan la química redox como fuente de energía libre? ¿Y por qué todas las células conservan esta energía en la forma de gradientes de protones a través de membranas? A un nivel más fundamental, estas preguntas son: ¿por qué electrones?, y ¿por qué protones?

La vida va de electrones

Así pues, ¿por qué la vida sobre la Tierra utiliza química redox? Quizá esta es la parte más fácil de contestar. La vida tal como la conocemos se basa en el carbono, y específicamente en formas de carbono parcialmente reducidas. Para una primera aproximación absurda (que deja de lado las cantidades relativamente pequeñas de nitrógeno, fósforo y otros elementos), una «fórmula» para la vida es CH_2O . Dado el punto de partida del dióxido de carbono (del que se hablará más en el capítulo próximo), entonces la vida ha de implicar la transferencia de electrones y protones desde algo parecido al hidrógeno (H_2) al CO_2 . En principio, no importa de dónde procedan dichos

electrones: pueden ser arrancados del agua (H_2O) o del sulfuro de hidrógeno (H_2S), o incluso del hierro ferroso (Fe^{2+}). Lo importante es que son transferidos al CO_2 , y todas estas transferencias son química redox. Incidentalmente, «parcialmente reducidas» significa que el CO_2 no se reduce completamente a metano (CH_4).

¿Podría haber usado la vida otra cosa que no fuera el carbono? Sin duda es concebible. Estamos familiarizados con robots hechos a partir de metal o silicio, así pues, ¿qué tiene de especial el carbono? Muchísimo, en realidad. Cada átomo de carbono puede formar cuatro enlaces fuertes, mucho más fuertes que los enlaces formados por su vecino químico, el silicio. Dichos enlaces permiten una extraordinaria variedad de moléculas de cadena larga, notablemente proteínas, lípidos, azúcares y DNA. El silicio no puede conseguir nada parecido a esta riqueza química. Y lo que es más importante, no hay óxidos de silicio gaseosos que puedan compararse con el dióxido de carbono. Yo imagino el CO_2 como una especie de pieza de Lego. Puede captarse del aire y añadirse, un carbono cada vez, a otras moléculas. En cambio, los óxidos de silicio... bueno, intente el lector construir con arena. El silicio u otros elementos pueden ser adecuados para que los utilice una inteligencia superior como nosotros, pero es difícil ver de qué manera la vida se podría haber elevado desde lo más bajo utilizando silicio. Esto no quiere decir que en un universo infinito no pudiera haber aparecido por evolución la vida basada en el silicio, ¿quién sabe? Pero en cuestión de probabilidad y predictibilidad, que es de lo que trata este libro, esto parece abrumadoramente menos probable. Además de ser mucho mejor, el carbono es también mucho más abundante en todo el universo. Así pues, en primera aproximación, la vida tiene que estar basada en el carbono.

Pero la necesidad de carbono parcialmente reducido es sólo una pequeña parte de la respuesta. En la mayoría de los organismos modernos, el metabolismo del carbono está relativamente separado del metabolismo energético. Los dos están conectados por el ATP y un puñado de otras moléculas reactivas intermedias como los tioésteres (notablemente el acetil CoA), pero no hay una necesidad fundamental para que estos reactivos intermedios sean producidos por la química redox. Unos pocos organismos sobreviven mediante la fermentación, aunque este proceso no es ni antiguo ni impresionante en su rendimiento. Pero no hay escasez de ingeniosas sugerencias acerca de posibles puntos de partida químicos para la vida, siendo uno de los más populares (y perversos) el cianuro, que podría haberse formado por la acción de la radiación ultravioleta sobre gases tales como el

nitrógeno y el metano. ¿Es factible? Mencione en el último capítulo que a partir de los circones no hay indicios de que la atmósfera primitiva contuviera mucho metano. Aunque esto no significa que ello no pudiera ocurrir en principio en otro planeta. Y si es posible, ¿por qué no podría accionar la vida en la actualidad? Volveremos a ello en el próximo capítulo. Creo que es improbable por otras razones.

Consideremos el problema al revés: ¿qué tiene de bueno la química redox de la respiración? Mucho, a lo que parece. Cuando digo respiración, necesitamos mirar más allá de nosotros. Arrancamos electrones del alimento y los transferimos al oxígeno a lo largo de nuestras cadenas respiratorias, pero aquí el punto crítico es que tanto la fuente como el sumidero de electrones pueden cambiarse. Ocurre que quemar alimento en oxígeno es todo lo bueno que se puede conseguir en términos de rendimiento energético, pero el principio subyacente es enormemente más amplio y más versátil. Por ejemplo, no hay necesidad de comer materia orgánica. El gas hidrógeno, el sulfuro de hidrógeno y el hierro ferroso son todos donantes de electrones, como ya hemos señalado. Pueden transferir sus electrones a una cadena respiratoria, mientras el aceptor en el otro extremo sea un oxidante lo bastante potente para tirar de ellos. Esto significa que las bacterias pueden «comer» rocas o minerales o gases, utilizando básicamente el mismo equipamiento proteínico que nosotros usamos en la respiración. La próxima vez que el lector vea una decoloración en una pared de hormigón, que delata una colonia bacteriana en desarrollo, considere por un momento que, por extraño que pueda parecer, esas bacterias viven utilizando el mismo aparato básico que nosotros.

Tampoco hay necesidad de oxígeno. Muchos otros oxidantes pueden hacer el trabajo casi igual de bien, como el nitrato o el nitrito, el sulfato o el sulfito. Y la lista sigue. Todos estos oxidantes (así llamados porque se comportan un poco como el oxígeno) pueden captar electrones del alimento o de otras fuentes. En cada caso, la transferencia de electrones desde un donante a un aceptor de electrones libera energía que se almacena en los enlaces del ATP. Un inventario de todos los donantes y aceptores de electrones que emplean las bacterias y los arqueos (las llamadas «parejas redox») se extendería a lo largo de varias páginas. Las bacterias no sólo pueden «comer» rocas, sino que también pueden «respirarlas». En comparación, las células eucariotas dan lástima. Existe prácticamente la misma versatilidad metabólica en todo el dominio eucariota (todas las plantas, animales, algas, hongos y protistas) que en una única célula bacteriana.

Dicha versatilidad en el uso de donantes y aceptores de electrones viene acompañada por la lentísima reactividad de muchos de ellos. Ya indicamos anteriormente que toda la bioquímica se produce espontáneamente, y que siempre ha de ser impulsada por un ambiente muy reactivo; pero si el ambiente es demasiado reactivo, entonces actuará directamente y reaccionará, y no quedará energía libre para impulsar la biología. Por ejemplo, una atmósfera no podría estar nunca llena de gas flúor, porque este reaccionaría inmediatamente con todo y desaparecería. Pero muchas sustancias se acumulan hasta niveles que exceden con mucho su equilibrio termodinámico natural, porque reaccionan muy lentamente. Si se le diera la oportunidad, el oxígeno reaccionaría vigorosamente con la materia orgánica, quemando todo lo que hay en el planeta, pero esta propensión a la violencia se ve atemperada por una feliz peculiaridad química que hace que sea estable a lo largo de eones. Gases tales como el metano y el hidrógeno reaccionarán incluso más vigorosamente con el oxígeno (piénsese simplemente en el dirigible *Hindenburg*), pero de nuevo, la barrera cinética a su reacción significa que todos estos gases pueden coexistir en el aire durante años, en desequilibrio dinámico. Lo mismo es de aplicación a otras muchas sustancias, desde el sulfuro de hidrógeno al nitrato. Se las puede forzar a reaccionar, y cuando lo hacen liberan una gran cantidad de energía que las células vivas pueden aprovechar; pero sin los catalizadores adecuados, no ocurren muchas cosas. La vida explota estas barreras cinéticas, y al hacerlo aumenta la entropía más rápidamente de lo que ocurriría de otro modo. Algunos incluso definen la vida en estos términos, como un generador de entropía. En cualquier caso, la vida existe precisamente porque existen barreras cinéticas: se especializa en descomponerlas. Sin el resquicio de la gran reactividad confinada tras las barreras cinéticas, es dudoso que la vida pudiera existir en absoluto.

El hecho de que muchos donantes y aceptores de electrones sean a la vez solubles y estables, y que entren y salgan de las células sin mucho alboroto, significa que el ambiente reactivo que la termodinámica requiere puede llevarse al interior con seguridad, directamente a aquellas membranas críticas. Esto hace que la química redox sea mucho más fácil de tratar que la energía térmica o mecánica, o la radiación ultravioleta o el rayo, como una forma de flujo de energía biológicamente útil. Salud y Seguridad^[12] lo aprobarían.

De manera quizá inesperada, la respiración es asimismo la base de la fotosíntesis. Recuerde el lector que hay varios tipos de fotosíntesis. En cada caso, la energía de la luz (en forma de fotones) es absorbida por un pigmento (por lo general la clorofila) que excita un electrón, y lo envía a lo largo de una

cadena de centros redox hasta un aceptor, en este caso el propio dióxido de carbono. El pigmento, despojado de un electrón, acepta con gratitud uno del donante más cercano, que puede ser agua, sulfuro de hidrógeno o hierro ferroso. Al igual que en la respiración, la identidad del donante de electrones no importa en principio. Las formas «anoxigénicas» de fotosíntesis utilizan sulfuro de hidrógeno o hierro como donantes de electrones, y dejan como residuo azufre o hierro oxidado.^[13] La fotosíntesis oxigénica emplea un donante mucho más resistente, agua, que libera oxígeno gas como desecho. Pero lo importante es que todos estos tipos diferentes de fotosíntesis derivan obviamente de la respiración. Emplean exactamente las mismas proteínas respiratorias, los mismos tipos de centros redox, los mismos gradientes de protones a través de membranas, la misma ATP sintasa, todos pertenecientes a la misma caja de herramientas.^[14] La única diferencia real es la innovación de un pigmento, la clorofila, que en cualquier caso está estrechamente emparentada con el pigmento hemo, usado en muchas proteínas respiratorias antiguas. Aprovechar la energía del Sol cambió el mundo, pero en términos moleculares todo lo que hizo fue hacer que los electrones fluyeran más rápidamente a lo largo de las cadenas respiratorias.

Así pues, la gran ventaja de la respiración es su inmensa versatilidad. Esencialmente puede usarse cualquier pareja redox (cualquier par de un donante de electrones y un aceptor de electrones) para hacer que los electrones fluyan a lo largo de las cadenas respiratorias. Las proteínas específicas que recogen electrones del amoníaco son algo diferentes de las que captan electrones del sulfuro de hidrógeno, pero son variaciones muy estrechamente emparentadas sobre un mismo tema. Asimismo, al otro extremo de la cadena respiratoria, las proteínas que transmiten electrones al nitrato o al nitrito difieren de las que pasan electrones al oxígeno, pero todas ellas están emparentadas. Son lo suficientemente similares entre sí para que una pueda usarse en lugar de la otra. Puesto que dichas proteínas están embutidas en un sistema operador común, pueden mezclarse y emparejarse para que encajen en cualquier ambiente. No sólo son intercambiables en principio, sino que en la práctica se hacen circular con desenfreno. A lo largo de las últimas décadas hemos terminado por darnos cuenta de que la transferencia génica lateral (hacer circular pequeños cartuchos de genes de una célula a otra, como si de calderilla se tratara) es algo muy extendido en bacterias y arqueos. Los genes que codifican proteínas respiratorias figuran entre los que más comúnmente son intercambiados por transferencia lateral. En su conjunto, constituyen lo que el bioquímico Wolfgang Nitschke llama el

«kit de construcción de proteínas redox». ¿Acaba usted de desplazarse a un ambiente en el que tanto el sulfuro de hidrógeno como el oxígeno son comunes, como en una fumarola abisal? No hay ningún problema, sírvase usted mismo los genes necesarios, que le funcionarán muy bien, señor. ¿Ha agotado usted el oxígeno? ¡Pruebe con el nitrito, señora! No se preocupe. Tome una copia de nitrito reductasa e insértela, ¡le irá la mar de bien!

Todos estos factores significan que la química redox también tiene que ser importante para la vida en otros lugares del universo. Aunque podemos imaginar otras formas de energía, la necesidad de que la química redox reduzca carbono, combinada con las muchas ventajas de la respiración, significa que apenas resulte sorprendente que la vida en la Tierra esté impulsada por oxidaciones-reducciones. Pero el mecanismo real de la respiración, gradientes de protones sobre membranas, es una cosa completamente distinta. El hecho de que las proteínas respiratorias puedan ser distribuidas mediante transferencia génica lateral, y ser mezcladas y acopladas para que funcionen en cualquier ambiente, se debe en gran parte a que existe un sistema operativo común: el acoplamiento quimiosmótico. Pero no hay una razón evidente por la que la química redox tenga que implicar gradientes de protones. Esta falta de una conexión inteligible explica en parte la resistencia a las ideas de Mitchell, y las guerras de la fos ox, hace todos estos años. Durante los últimos 50 años hemos descubierto mucho acerca de *cómo* la vida usa protones; pero hasta que sepamos *por qué* la vida usa protones, no seremos capaces de predecir mucho más acerca de las propiedades de la vida, aquí o en cualquier otra parte del universo.

La vida tiene que ver con los protones

La evolución del acoplamiento quimiosmótico es un misterio. El hecho de que toda la vida sea quimiosmótica implica que el acoplamiento quimiosmótico surgió muy temprano en la evolución. Si hubiera surgido más tarde, sería difícil explicar cómo y por qué se hizo universal: por qué los gradientes de protones desplazaron completamente a todo lo demás. Esta universalidad es asombrosamente rara. Toda la vida comparte el código genético (de nuevo, con unas pocas excepciones menores, que confirman la regla). Algunos procesos informacionales fundamentales se conservan también de manera universal. Por ejemplo, el DNA es transcrito en RNA, que es traducido físicamente en proteínas en nanomáquinas llamadas ribosomas en todas las células vivas. Pero las diferencias entre los arqueos y las bacterias

son realmente sorprendentes. Recuerde el lector que bacterias y arqueos son los dos grandes dominios de los procariotas, células que carecen de núcleo y, de hecho, de la mayor parte de la parafernalia de las células complejas (eucariotas). En su aspecto físico, bacterias y arqueos son prácticamente indistinguibles; pero en gran parte de su bioquímica y de su genética, los dos dominios son radicalmente diferentes.

Tomemos la replicación del DNA, que podríamos adivinar que sería tan fundamental para la vida como el código genético. Pero los mecanismos detallados de la replicación del DNA, incluidos casi todos los enzimas necesarios, resultan ser totalmente diferentes en bacterias y en arqueos. Asimismo, la pared celular, la capa rígida externa que protege a la delicada célula interior, es, desde el punto de vista químico, completamente diferente en las bacterias y los arqueos. Lo mismo ocurre con las rutas bioquímicas de la fermentación. Incluso las membranas celulares (estrictamente necesarias para el acoplamiento quimiosmótico, que también se conoce como bioenergética *de membrana*) son diferentes, desde el punto de vista bioquímico, en las bacterias y los arqueos. En otras palabras, las barreras entre el interior y el exterior de las células y la replicación del material hereditario no se han conservado a fondo. ¿Qué podría ser más importante para la vida de las células que estas estructuras y procesos? Frente a toda esta divergencia, el acoplamiento quimiosmótico es universal.

Estas diferencias son muy profundas, y conducen a preguntas aleccionadoras acerca del antepasado común de ambos grupos. Si suponemos que los rasgos en común se heredaron de un antepasado compartido, pero que los rasgos que difieren surgieron de manera independiente en los dos linajes, ¿qué tipo de célula pudo haber sido dicho antepasado? Es algo que resiste a la lógica. Tomado al pie de la letra era una célula fantasma, en algunos aspectos como las células modernas, en otros aspectos... bueno, ¿qué, exactamente? Tenía transcripción de DNA, traducción ribosómica, una ATP sintasa, cosas de la biosíntesis de aminoácidos, pero más allá de eso, poco más que se haya conservado en ambos grupos.

Consideremos el problema de la membrana. La bioenergética de la membrana es universal, pero las membranas no lo son. Se puede imaginar que el último antepasado común tenía una membrana de tipo bacteriano, y que los arqueos la sustituyeron por alguna razón adaptativa, quizá porque las membranas de los arqueos son mejores a temperaturas superiores. Esto es superficialmente plausible, pero hay dos problemas mayores. Primero, la mayoría de los arqueos no son hipertermófilos; muchos más viven en

condiciones templadas, en las que los lípidos de los arqueos no ofrecen ninguna ventaja obvia; y, al contrario, muchas bacterias viven la mar de felices en fuentes termales. Sus membranas se las arreglan perfectamente bien con temperaturas elevadas. Bacterias y arqueos viven juntos en casi todos los ambientes, frecuentemente en simbiosis muy estrechas. ¿Por qué razón uno de estos grupos se habría sometido a la seria molestia de sustituir todos sus lípidos de membrana, únicamente en una ocasión? Si es posible cambiar las membranas, ¿por qué no vemos la sustitución total de los lípidos de membrana en otras ocasiones, cuando las células se adaptan a nuevos ambientes? Esto debería ser mucho más fácil que inventar nuevas membranas a partir de cero. ¿Por qué algunas bacterias que viven en fuentes termales no adquieren los lípidos de los arqueos?

Segundo, y más revelador, una distinción principal entre membranas bacterianas y arqueanas parece ser meramente aleatoria: las bacterias usan un estereoisómero (forma especular) del glicerol, mientras que los arqueos emplean la otra.^[15] Incluso si los arqueos sustituyeron realmente todos sus lípidos debido a que estaban mejor adaptados a temperaturas elevadas, no existe ninguna razón selectiva concebible para sustituir el glicerol por el glicerol. Esto es sencillamente perverso. Pero el enzima que produce la forma siniestra del glicerol no está ni remotamente emparentado con el enzima que produce la forma diestra. Pasar de un isómero a otro requeriría el «invento» de un nuevo enzima (para producir el nuevo isómero), seguido de la eliminación sistemática del enzima antiguo (pero totalmente funcional) en todas y cada una de las células, aunque la nueva versión no ofreciera ninguna ventaja evolutiva. No me lo trago. Pero si un tipo de lípido no fue sustituido físicamente por otro, entonces ¿qué tipo de membrana poseía realmente el último antepasado común? Tuvo que haber sido muy diferente de todas las membranas modernas. ¿Por qué?

Existen asimismo problemas que suponen un reto para la idea de que el acoplamiento quimiosmótico surgió en fecha muy temprana en la evolución. Uno es el gran refinamiento del mecanismo. Ya hemos prestado la debida atención a los gigantescos complejos respiratorios y a la ATP sintasa, increíbles máquinas moleculares con pistones y motores rotatorios. ¿Acaso podrían ser estas un producto de los primeros días de la evolución, antes de la aparición de la replicación del DNA? ¡A buen seguro que no! Pero esta es una respuesta puramente emocional. La ATP sintasa no es más compleja que un ribosoma, y todos están de acuerdo en que los ribosomas tuvieron que haber aparecido pronto por evolución. El segundo problema es la misma membrana.

Incluso dejando de lado la cuestión de qué tipo de membrana se trataba, tenemos de nuevo el asunto de un preocupante refinamiento inicial. En las células modernas, el acoplamiento quimiosmótico sólo funciona si la membrana es casi impermeable a los protones. Pero todos los experimentos con membranas tempranas plausibles sugieren que habrían sido muy permeables a los protones. Es difícilísimo mantenerlos fuera. El problema es que el acoplamiento quimiosmótico parece ser inútil hasta que varias proteínas elaboradas han quedado embutidas en una membrana resistente a los protones; y entonces, pero sólo entonces, sirve a una finalidad. Así pues, ¿cómo demonios surgieron todas las partes por evolución por adelantado? Se trata de un problema clásico del tipo del huevo y la gallina. ¿Qué sentido tiene aprender a bombear protones si no tenemos manera de aprovechar el gradiente? ¿Y cuál es el sentido de aprender a aprovechar un gradiente, si no tenemos manera de generar uno? Propongo una posible solución en el capítulo 4.

Terminé el primer capítulo con algunas grandes preguntas acerca de la evolución de la vida sobre la Tierra. ¿Por qué apareció tan temprano la vida? ¿Por qué se estancó en complejidad morfológica durante varios miles de millones de años? ¿Por qué las células complejas, eucariotas, surgieron sólo una vez en 4.000 millones de años? ¿Por qué todos los eucariotas comparten varios rasgos desconcertantes que nunca se encuentran en las bacterias o los arqueos, desde el sexo y los dos sexos hasta el envejecimiento? Aquí añado otras dos preguntas de una magnitud igualmente inquietante: ¿por qué toda la vida conserva la energía en forma de gradientes de protones a través de membranas? ¿Y cómo (y cuándo) surgió por evolución este proceso peculiar pero fundamental?

Creo que los dos grupos de preguntas están relacionados. En este libro, propondré que los gradientes naturales de protones impulsaron el origen de la vida en la Tierra en un ambiente muy particular, pero un ambiente que casi con toda seguridad es ubicuo en todo el cosmos: la lista de la compra tiene sólo roca, agua y CO₂. Argumentaré que el acoplamiento quimiosmótico limitó la evolución de la vida en la Tierra a la complejidad de bacterias y arqueos durante miles de millones de años. Un acontecimiento singular, en el que una bacteria se introdujo de alguna manera dentro de otra, superó estas interminables limitaciones energéticas para las bacterias. Dicha endosimbiosis dio origen a los eucariotas con genomas que crecieron en órdenes de magnitud, lo que constituyó la materia prima para la complejidad morfológica. Aduciré que la relación íntima entre la célula patrón y sus

endosimbiontes (que terminaron por convertirse en mitocondrias) estuvo detrás de muchas extrañas propiedades que los eucariotas comparten. La evolución debe tender a desarrollarse a lo largo de líneas parecidas, guiada por limitaciones similares, en otras partes de universo. Si estoy en lo cierto (y ni por un momento pienso que lo estaré en todos los detalles, pero espero que el panorama general sea correcto), entonces estos son los inicios de una biología más predictiva. Un día será posible predecir las propiedades de la vida en cualquier lugar del universo a partir de la composición química del cosmos.

PARTE II

EL ORIGEN DE LA VIDA

Energía en el origen de la vida



Los molinos de agua medievales y las modernas centrales de energía hidroeléctrica son accionados por agua canalizada. Si se hace pasar el flujo de agua por un canal confinado su fuerza aumenta. Ahora puede generar trabajo, como hacer girar una rueda hidráulica. Y por el contrario, si se deja que el flujo se extienda por una cuenca más ancha, la fuerza disminuye. En un río, se convierte en un estanque o un vado. Se puede intentar cruzarlo, con la seguridad de saber que es improbable que la fuerza de la corriente nos arrastre.

Las células vivas funcionan de manera parecida. Una ruta metabólica es como un canal de agua, excepto que el flujo es de carbono orgánico. En una ruta metabólica, una secuencia lineal de reacciones es catalizada por una serie de enzimas, cada uno de los cuales actúa sobre el producto del enzima previo. Esto limita el flujo de carbono orgánico. Una molécula entra en una ruta, experimenta una serie de modificaciones químicas y sale como una molécula diferente. La sucesión de reacciones puede repetirse de manera fidedigna, entrando cada vez el mismo precursor y saliendo cada vez el mismo producto. Con sus diversas rutas metabólicas, las células son como redes de molinos de agua, en las que el flujo está siempre confinado dentro de canales interconectados, siempre maximizado. Esta ingeniosa canalización significa que las células necesitan mucho menos carbono y energía para crecer del que necesitarían si el flujo no tuviera restricciones. En lugar de disipar la fuerza a cada paso (moléculas que «escapan» para reaccionar con alguna otra cosa), los enzimas mantienen la bioquímica por el buen camino. Las células no necesitan un gran río que llegue hasta el mar, sino que hacen funcionar sus molinos utilizando canales más pequeños. Desde un punto de vista energético, el poder de los enzimas no está tanto en que aceleran las reacciones, sino que canalizan su fuerza, con lo que maximizan la producción.

Así pues, ¿qué ocurrió en el origen de la vida, antes de que hubiera ningún enzima? El flujo estaba necesariamente menos restringido. Crecer (producir más moléculas orgánicas, duplicar, en último término replicar) tuvo que haber costado más energía, más carbono, no menos. Las células modernas minimizan sus necesidades energéticas, pero ya hemos visto que todavía utilizan cantidades colosales de ATP, la «moneda» energética estándar. Incluso las células más simples, que crecen a partir de la reacción del hidrógeno con el dióxido de carbono, producen unas 40 veces más desechos a partir de la respiración que biomasa nueva. En otras palabras, por cada gramo de nueva biomasa producida, las reacciones liberadoras de energía y que sostienen esta producción han de generar al menos 40 gramos de desechos. La vida es una reacción lateral de una reacción principal que libera energía. Este sigue siendo el caso en la actualidad, después de 4.000 millones de años de refinamiento evolutivo. Si las células modernas producen 40 veces más desechos que materia orgánica, piense simplemente el lector en la enorme cantidad de desechos que tenían que producir las primeras células primitivas, sin enzimas. Los enzimas aceleran las reacciones químicas a una tasa que es millones de veces la que no tiene restricciones. Elimínense dichos enzimas y sería necesario aumentar el rendimiento por un factor similar, digamos un millón de veces más, para conseguir lo mismo. ¡Las primeras células tuvieron quizá que producir 40 toneladas de desechos (literalmente, un camión lleno) para producir 1 gramo de célula! En términos de flujo de energía, esto deja pequeñito a un río en crecida; es más como un tsunami.

La misma escala de esta demanda energética tiene connotaciones para todos los aspectos del origen de la vida, pero rara vez se considera de manera explícita. En tanto que disciplina experimental, el campo del origen de la vida se remonta a 1953 y al famoso experimento de Miller-Urey, que se publicó el mismo año que el artículo de Watson y Crick sobre la doble hélice. Desde entonces, ambos artículos han flotado sobre el campo, proyectando sendas sombras como las alas de dos murciélagos gigantes, en algunos aspectos de forma adecuada, en otros de manera lamentable. El experimento de Miller-Urey, por brillante que fuera, reforzó la concepción de una sopa primordial, que según mi opinión ha colocado anteojeras al campo durante dos generaciones. Crick y Watson dieron entrada a la hegemonía del DNA y la información, que es claramente de vital importancia para el origen de la vida; pero considerar la replicación y los orígenes de la selección natural casi en aislamiento ha distraído la atención de la importancia de otros factores, notablemente la energía.

En 1953, Stanley Miller era un estudiante de doctorado joven y serio en el laboratorio del premio Nobel Harold Urey. En su experimento emblemático, Miller hacía pasar descargas eléctricas, que simulaban relámpagos, a través de matraces que contenían agua y una mezcla de gases reducidos (ricos en electrones) reminiscentes de la atmósfera de Júpiter. En aquella época, se creía que la atmósfera de Júpiter era un reflejo de la de la Tierra primitiva: se suponía que ambas eran ricas en hidrógeno, metano y amoníaco.^[1] De manera sorprendente, Miller consiguió sintetizar varios aminoácidos, que son las piezas fundamentales de las proteínas, los eficaces componentes de las células. ¡De repente, el origen de la vida parecía fácil! En los primeros años de la década de 1950 había más interés por este experimento que por la estructura de Watson y Crick, que inicialmente causó poco revuelo. Miller, en cambio, apareció en la portada de la revista *Time* en 1953. Su trabajo fue seminal, y todavía merece ser recapitulado, porque fue el primero en poner a prueba una hipótesis explícita acerca del origen de la vida: que descargas de rayos, al pasar a través de una atmósfera de gases reducidos, podían producir las piezas fundamentales de las células. En ausencia de vida existente, se suponía que estos precursores se acumularon en los océanos, que con el tiempo se convirtieron en un rico caldo de moléculas orgánicas, la sopa primordial.

Aunque Watson y Crick apenas produjeron algún revuelo en 1953, el hechizo del DNA ha cautivado a los biólogos desde entonces. Para mucha gente, la vida trata de información copiada en el DNA. El origen de la vida, para ellos, es el origen de la información, sin la cual, todos coinciden, la evolución mediante selección natural no es posible. Y el origen de la información se reduce al origen de la replicación: cómo surgieron las primeras moléculas que hicieron copias de sí mismas, los replicadores. El propio DNA es demasiado complejo para ser creíble como el primer replicador, pero el precursor más sencillo y más reactivo, el RNA, encaja en el perfil. El RNA (ácido ribonucleico) es, incluso en la actualidad, la pieza intermedia clave entre el DNA y las proteínas, y sirve a la vez como molde y como catalizador en la síntesis proteínica. Debido a que el RNA puede actuar a la vez como molde (como el DNA) y como catalizador (como las proteínas), puede en principio servir como un precursor simple tanto de las proteínas como del DNA en un «mundo de RNA» primordial. Pero ¿de dónde procedían todos los nucleótidos, las piezas básicas que se unen en cadenas para formar el RNA? ¡De la sopa primordial, desde luego! No hay una relación necesaria entre la formación del RNA y una sopa, pero la sopa es no

obstante la hipótesis más simple, que evita preocuparse por detalles complicados como la termodinámica o la geoquímica. Pongamos todo esto a un lado, y los chicos de los genes^[2] pueden seguir con los asuntos importantes. Y así, si ha habido un *leitmotif* que dominara la investigación sobre el origen de la vida durante los últimos 60 años, es que una sopa primordial dio origen a un mundo de RNA, en el que estos replicadores simples evolucionaron gradualmente y se hicieron más complejos, empezaron a codificar el metabolismo y finalmente generaron el mundo del DNA, las proteínas y las células que conocemos hoy en día. Según esta concepción, la vida es información de cabo a rabo.

Lo que falta aquí es la energía. Desde luego, la energía aparece en la sopa primordial: todos aquellos destellos de relámpagos. Una vez calculé que para sostener una biosfera primitiva y minúscula, equivalente en tamaño a la que había antes de la evolución de la fotosíntesis, sólo mediante relámpagos, serían necesarias cuatro descargas de rayos por segundo, por cada kilómetro cuadrado de océano. Y esto suponiendo una eficiencia de crecimiento moderna. Simplemente, no hay tantos electrones en cada descarga de relámpago. Una mejor fuente energética alternativa es la radiación ultravioleta, que puede fabricar precursores reactivos como el cianuro (y derivados como la cianamida) a partir de una mezcla de gases atmosféricos que incluyen el metano y el nitrógeno. La radiación ultravioleta incide de forma interminable sobre la Tierra y otros planetas. El flujo ultravioleta habría sido más fuerte en ausencia de una capa de ozono, y con el espectro electromagnético más agresivo del joven Sol. El ingenioso químico orgánico John Sutherland incluso ha conseguido sintetizar nucleótidos activados bajo supuestas «condiciones primordiales plausibles», utilizando radiación ultravioleta y cianuro.^[3] Pero aquí también hay problemas graves. No hay vida en la Tierra que utilice cianuro como fuente de carbono; y no hay vida conocida que utilice la radiación ultravioleta como fuente de energía. Bien al contrario, tanto uno como otra son considerados asesinos peligrosos. La radiación ultravioleta es demasiado destructiva, incluso para los seres vivos complejos de la actualidad, pues descompone moléculas orgánicas de manera más efectiva que la que promueve su formación. Es mucho más probable que chamuscara los océanos que no que los llenara de vida. La radiación ultravioleta es un bombardeo intenso. Dudo que pudiera funcionar como una fuente directa de energía, aquí o en algún otro lugar.

Los defensores de la radiación ultravioleta no afirman que pudiera actuar como una fuente directa de energía, sino que más bien favorecería la

formación de pequeñas moléculas orgánicas como el cianuro, que se acumularían a lo largo del tiempo. Para nosotros es tóxico, porque bloquea la respiración celular; pero esto pudiera ser una peculiaridad de la vida en la Tierra, y no un principio más profundo. El problema real con el cianuro es su concentración, que aqueja a toda la idea de una sopa primordial. Los océanos son extremadamente grandes en relación a la tasa de formación o, si a eso vamos, de cualquier otro precursor orgánico simple, incluso suponiendo que aquí o en cualquier otro planeta hubiera existido una atmósfera adecuadamente reductora. A cualquier tasa razonable de formación, la concentración de cianuro en estado estacionario en los océanos a 25 °C habría sido de unas dos millonésimas de gramo por litro, lo que no es suficiente para impulsar los orígenes de la bioquímica. La única manera de salir de este atolladero es concentrar de alguna manera el agua de mar, y durante una generación este ha sido el pilar de la química prebiótica. Tanto congelar como evaporar hasta la sequedad podrían aumentar potencialmente la concentración de sustancias orgánicas, pero se trata de métodos drásticos, en absoluto congruentes con el estado físicamente estable que es un rasgo definitorio de todas las células vivas. Un partidario de los orígenes a partir del cianuro considera con ojos desorbitados el gran bombardeo de asteroides de hace 4.000 millones de años: podría haber concentrado el cianuro (como ferrocianuro) ¡al evaporar todos los océanos! A mí, esto me suena a desesperación para defender una idea inviable.^[4] El problema aquí es que estos ambientes son demasiado variables e inestables. Se requiere una sucesión de cambios drásticos en las condiciones para conseguir los pasos hasta la vida. En contraste, las células vivas son entidades estables: su matriz es sustituida continuamente, pero la estructura total no varía.

Heráclito nos enseñó que «ningún hombre puede entrar dos veces en el mismo río»; pero no quería decir que mientras tanto el río se hubiera evaporado o congelado (o hubiera explotado y hubiera sido lanzado al espacio). De la misma manera que el agua fluye entre orillas invariables, al menos a nuestra escala de tiempo humana, la vida se renueva continuamente sin cambiar de forma. Las células vivas siguen siendo células, aunque todas sus partes constituyentes se sustituyen en un recambio incesante. ¿Acaso podría ser de otra manera? Lo dudo. En ausencia de información que especifique estructura (como lógicamente habría sido el caso en el origen de la vida, antes de la aparición de replicadores), la estructura no está ausente, pero sí que requiere un flujo continuo de energía. El flujo de energía promueve la autoorganización de la materia. Todos estamos familiarizados

con lo que el gran físico belga de origen ruso, Ilya Prigogine, denominaba «estructuras disipativas»: piense simplemente el lector en las corrientes de convección en el agua que hierve en un cazo, o también en el agua que se escurre por un desagüe. No se requiere información: sólo calor en el caso del recipiente y momento angular para el desagüe. Las estructuras disipativas son producidas por el flujo de energía y materia. Huracanes, tifones y remolinos son todos sorprendentes ejemplos naturales de estructuras disipativas. Los encontramos en una escala enorme en los océanos y también en la atmósfera, accionados por diferencias en el flujo de energía procedente del Sol en el ecuador en relación a los polos. Las corrientes oceánicas estables, como la corriente del Golfo, y vientos constantes, como los Rugientes Cuarenta o la corriente en chorro del Atlántico Norte, no están especificados por información, pero son tan estables y continuos como el flujo de energía que los sustenta. La Gran Mancha Roja de Júpiter es una tormenta enorme, un anticiclón que tiene varias veces el tamaño de la Tierra, y que ha persistido durante, al menos, algunos cientos de años. De la misma manera que las células de convección en un cazo permanecen durante tanto tiempo como la corriente eléctrica mantenga el agua hirviendo y el vapor evaporándose, todas estas estructuras disipativas requieren un flujo continuo de energía. En términos más generales, son los productos visibles de condiciones alejadas del equilibrio y que perduran, en las que el flujo de energía mantiene indefinidamente una estructura, hasta que al fin (después de miles de millones de años en el caso de las estrellas) se alcanza el equilibrio y la estructura finalmente se desploma. La cuestión principal es que mediante un flujo de energía pueden producirse estructuras físicas prolongadas en el tiempo y predictibles. Esto no tiene nada que ver con la información, pero veremos que puede crear ambientes en los que se favorece el origen de la información biológica: la replicación y la selección.

Todos los organismos vivos son sostenidos por condiciones alejadas del equilibrio en su ambiente: también nosotros somos estructuras disipativas. La continua reacción de la respiración proporciona la energía libre que las células necesitan para fijar carbono, crecer, formar moléculas intermedias reactivas, unir estas piezas fundamentales en polímeros de cadena larga tales como carbohidratos, RNA, DNA y proteínas, y para mantener su estado de baja entropía aumentando la entropía del entorno. En ausencia de genes o de información, algunas estructuras celulares, como las membranas y los polipéptidos, deberían formarse espontáneamente, mientras exista un suministro continuo de precursores reactivos (aminoácidos activados,

nucleótidos, ácidos grasos), mientras exista un flujo continuo de energía que proporcione las piezas fundamentales necesarias. El flujo de energía y de materia obliga a existir a las estructuras celulares. Las partes pueden ser sustituidas, pero la estructura es estable y persistirá durante tanto tiempo como persista el flujo. Este flujo continuo de energía y materia es precisamente lo que falta en la sopa primordial. No hay nada en la sopa que pueda impulsar la formación de las estructuras disipativas que denominamos células, nada que haga que dichas células crezcan y se dividan, y vivan, todo en ausencia de enzimas que canalicen e impulsen el metabolismo. Esto parece un objetivo imposible de cumplir. ¿Existe realmente un ambiente que pueda promover la formación de las primeras células primitivas? Con toda seguridad, tuvo que haberlo. Pero antes de que exploremos este ambiente, consideremos exactamente lo que se necesita.

Cómo hacer una célula

¿Qué hace falta para producir una célula? Seis propiedades básicas son compartidas por todas las células vivas en la Tierra. Sin querer parecer un manual, vamos a enumerarlas. Todas necesitan:

- i) Un suministro continuo de carbono reactivo para sintetizar nuevas sustancias orgánicas.
- ii) Un suministro de energía libre para impulsar la bioquímica metabólica: la formación de nuevas proteínas, DNA, etc.
- iii) Catalizadores para acelerar y canalizar estas reacciones metabólicas.
- iv) Excreción de desechos, para pagar la deuda a la segunda ley de la termodinámica e impulsar las reacciones químicas en la dirección correcta.
- v) Compartimentación: una estructura de tipo célula que separe el interior del exterior.
- vi) Material hereditario: RNA, DNA o un equivalente, para especificar la forma y función detalladas.

Todo lo demás (el tipo de cosas que el lector encontrará en nemotecnias estándar de las propiedades de la vida, como el movimiento o la sensibilidad) son sólo extras añadidos que está bien tener desde el punto de vista de las bacterias.

No hace falta mucha reflexión para apreciar que los seis factores son profundamente interdependientes, y que asimismo, casi con toda seguridad,

fue necesario que estuvieran desde los mismos inicios. Evidentemente, un suministro continuo de carbono orgánico es básico para el crecimiento, la replicación... para todo. A un nivel sencillo, incluso un «mundo de RNA» implica la replicación de las moléculas de RNA. El RNA es una cadena de piezas fundamentales, los nucleótidos, cada uno de los cuales es una molécula orgánica que tuvo que haber venido de algún lugar. Hay una antigua desavenencia entre los investigadores del origen de la vida acerca de qué fue lo primero que hubo: metabolismo o replicación. Es un debate estéril. La replicación es duplicar, lo que consume piezas fundamentales de manera exponencial. A menos que dichas piezas fundamentales sean repuestas a una tasa similar, la replicación cesa rápidamente.

Una manera concebible de eludir esta situación es suponer que los primeros replicadores no eran en absoluto orgánicos, sino que eran minerales de arcilla o algo parecido, tal como ya hace tiempo adujo de manera ingeniosa Graham Cairns-Smith. Pero esto soluciona poca cosa, porque los minerales son demasiado torpes físicamente para *codificar* nada que se acerque siquiera a un nivel de complejidad del tipo del mundo de RNA. Dado que se han sintetizado nucleótidos a partir de cianamida, no tiene sentido plantear moléculas intermedias desconocidas e innecesarias; es mucho mejor ir directamente al grano, y suponer que algunos ambientes primitivos en la Tierra pudieron haber proporcionado las piezas orgánicas fundamentales (nucleótidos activados) necesarias para los inicios de la replicación.^[5] Incluso si la cianamida es un punto de partida endeble, la tendencia a producir un espectro notablemente parecido de moléculas orgánicas bajo condiciones dispares, desde descargas eléctricas en una atmósfera reductora, hasta química cósmica en asteroides y hasta reactores de bombas de presión elevada, sugiere que determinadas moléculas, que probablemente incluyen algunos nucleótidos, son favorecidas por la termodinámica. Así, en una primera aproximación, la formación de replicadores orgánicos requiere un suministro continuo de carbono orgánico en el mismo ambiente. Incidentalmente, esto descarta ambientes helados; aunque la congelación puede concentrar moléculas orgánicas entre los cristales de hielo, no hay mecanismo para reponer las piezas fundamentales necesarias para continuar el proceso.

¿Y qué hay de la energía? Esta se necesita también en el mismo ambiente. Unir piezas fundamentales individuales (aminoácidos o nucleótidos) para formar polímeros de cadena larga (proteínas o RNA) requiere activar primero las piezas fundamentales. Esto, a su vez, demanda una fuente de energía: ATP, o algo parecido. Quizá muy parecido. En un mundo acuático, como era

la Tierra hace 4.000 millones de años, la fuente de energía tiene que ser de un tipo bastante específico: necesita impulsar la polimerización de moléculas de cadena larga. Esto implica eliminar una molécula de agua por cada nuevo enlace formado, una reacción de deshidratación. El problema de deshidratar moléculas en solución es algo así como intentar escurrir un trapo húmedo bajo el agua. Algunos investigadores prominentes han quedado tan desconcertados por este problema que incluso han afirmado que la vida tuvo que haber empezado en Marte, donde había mucha menos agua. Después, la vida hizo autoestop hasta la Tierra en un meteorito, lo que nos hace a todos realmente marcianos. Pero, desde luego, la vida aquí en la Tierra funciona perfectamente bien en el agua. Cada célula viva recurre al truco de la deshidratación miles de veces por segundo. Nosotros lo hacemos acoplando la reacción de deshidratación a la división del ATP, que incorpora una molécula de agua cada vez que se divide. En efecto, acoplar una deshidratación a una reacción de «rehidratación» (que técnicamente se denomina «hidrólisis») sólo transfiere el agua, al tiempo que libera algo de la energía que contienen los enlaces del ATP. Esto simplifica mucho el problema; todo lo que se necesita es un suministro continuo de ATP o de un equivalente más sencillo, como acetil fosfato. En el capítulo siguiente plantearemos de dónde pudo provenir esto. Por ahora, lo importante es que la replicación en el agua necesita un suministro continuo y abundante a la vez de carbono orgánico y de algo muy parecido al ATP, en el mismo ambiente.

Estos son tres de los seis factores: replicación, carbono y energía. ¿Qué hay de la compartimentación en células? De nuevo, esto es cuestión de concentración. Las membranas biológicas están formadas por lípidos, que a su vez están compuestos de ácidos grasos o isoprenos (unidos a un grupo de cabeza de glicerol, como se indicó en el capítulo anterior). Cuando se concentran por encima de un nivel umbral, los ácidos grasos forman espontáneamente vesículas parecidas a células que pueden crecer y dividirse si se les «da» continuamente nuevos ácidos grasos. También aquí necesitamos un suministro continuo de carbono orgánico y de energía que impulse la formación de nuevos ácidos grasos. Para que los ácidos grasos o, si a eso vamos, los nucleótidos, se acumulen más rápidamente de lo que se disipan, tiene que haber algún tipo de enfoque: una canalización física o una compartimentación natural que aumente localmente su concentración, permitiéndoles así formar estructuras de una escala mayor. Cuando se dan dichas condiciones, la formación de vesículas no es magia: físicamente, ese es

el estado más estable: como resultado la entropía global aumenta, tal como vimos en el capítulo anterior.

Si, en efecto, las piezas reactivas fundamentales son suministradas continuamente, entonces crecerán vesículas sencillas que se dividirán de manera espontánea, como resultado de restricciones en la relación de superficie a volumen. Imagine el lector una vesícula esférica (una «célula» simple) que engloba varias moléculas orgánicas. La vesícula crece al incorporar nuevos materiales: lípidos en la membrana y otras moléculas orgánicas dentro de la célula. Ahora dupliquemos su tamaño: multipliquemos por dos la superficie y multipliquemos por dos el contenido orgánico. ¿Qué ocurre? Duplicar la superficie más que duplica el volumen, porque la superficie aumenta según el cuadrado del radio, mientras que el volumen aumenta según su cubo. Pero el contenido sólo se duplicó. A menos que el contenido aumente a una tasa más célere que la superficie de la membrana, la vesícula se colapsará en forma de pesa, con lo que ya se halla a medio camino de formar dos nuevas vesículas. En otras palabras, el crecimiento aritmético introduce una inestabilidad que conduce a la división y la duplicación, en lugar de simplemente hacerse mayor. Es sólo cuestión de tiempo antes de que una esfera en crecimiento se divida en burbujas más pequeñas. De modo que un flujo continuo de precursores reactivos de carbono implica no sólo una formación de células primitivas, sino también una forma rudimentaria de división celular. Incidentalmente, con esta gemación es como también se dividen las formas L de las bacterias, que carecen de pared celular.

El problema de la relación de superficie a volumen debe imponer un límite al tamaño de las células. Se trata sólo de una cuestión de suministro de reactantes y de eliminación de desechos. Nietzsche observó una vez que los humanos no creemos que seamos dioses mientras necesitemos defecar. Pero en realidad la excreción es una necesidad termodinámica, obligatoria incluso para los más divinos. Para que cualquier reacción continúe en una dirección progresiva, ha de extraerse el producto final. Esto no es más misterioso que la formación de una multitud en una estación de ferrocarril. Si los pasajeros no pueden subir a un tren más rápidamente de lo que llegan nuevas personas, pronto habrá un bloqueo. En el caso de las células, la tasa a la que se forman nuevas proteínas depende de las tasas de entrada de los precursores reactivos (aminoácidos activados) y de eliminación de productos de desecho (metano, agua, CO₂, etanol, cualquiera que sea la reacción de liberación de energía). Si estos productos de desecho no se eliminan físicamente de la célula, impiden que continúe la reacción hacia delante.

El problema de la eliminación de desechos es otra dificultad fundamental para la idea de una sopa primordial, en la que los reactantes y los desechos se marinarían juntos. No hay impulso hacia delante, ni fuerza impulsora para una nueva química.^[6] Asimismo, cuanto mayor se hace una célula, más se aproxima a una sopa. Puesto que el volumen de una célula aumenta más deprisa que su superficie, la tasa relativa a la que puede proporcionarse carbono y eliminarse desechos a través de la membrana que la limita ha de reducirse a medida que la célula se hace mayor. Una célula de la escala del océano Atlántico, o incluso de un balón de fútbol, nunca podría funcionar; no es más que sopa. (El lector puede pensar que un huevo de avestruz es tan grande como un balón de fútbol, pero el saco vitelino es sólo en su mayor parte un depósito de alimento: el embrión en desarrollo es mucho menor.) En el origen de la vida, las tasas naturales de suministro de carbono y de eliminación de residuos tuvieron que haber dictado un volumen celular pequeño. También parece que fuera necesario algún tipo de canalización física: un flujo natural continuo que proporciona precursores y se lleva los desechos.

Esto nos deja con los catalizadores. Hoy en día, la vida emplea proteínas (enzimas), pero el RNA también posee algunas capacidades catalizadoras. Aquí el problema es que el RNA ya es un polímero complejo, como hemos visto. Está compuesto por múltiples piezas fundamentales, los nucleótidos, cada uno de los cuales ha de ser sintetizado y activado para que todos se unan en una cadena larga. Antes de que esto ocurriera, el RNA difícilmente pudo haber sido el catalizador. Fuera el que fuera el proceso que dio origen al RNA, también tuvo que haber impulsado la formación de otras moléculas orgánicas que son más fáciles de producir, notablemente aminoácidos y ácidos grasos. Así, cualquier «mundo de RNA» primitivo tuvo que haber sido «sucio»: contaminado con muchos otros tipos de moléculas orgánicas pequeñas. La idea de que el RNA, de alguna manera, inventó por su cuenta el metabolismo es absurda, aun en el caso de que el RNA tuviera un papel importante en los orígenes de la replicación y de la síntesis de proteínas. Así pues, ¿qué fue lo que catalizó los inicios de la bioquímica? La respuesta probable es: complejos inorgánicos, como sulfuros metálicos (en particular, hierro, níquel y molibdeno). Estos se encuentran todavía como cofactores en varias proteínas antiguas y conservadas universalmente. Aunque solemos pensar que la proteína es el catalizador, en realidad la proteína sólo acelera reacciones que ya tienen lugar: el cofactor determina la naturaleza de la reacción. Privados de su contexto proteínico, los cofactores no son

catalizadores muy efectivos ni específicos, pero son mucho mejor que nada. Lo efectivos que sean depende, de nuevo, del rendimiento. Los primeros catalizadores inorgánicos iniciaron simplemente la canalización de carbono y energía en la dirección de las moléculas orgánicas, pero eliminaron la necesidad de que un tsunami pasara de nuevo a ser un simple río.

Y estas moléculas orgánicas sencillas (notablemente aminoácidos y nucleótidos) también poseen una cierta capacidad catalítica propia. En presencia de acetil fosfato, los aminoácidos pueden incluso unirse entre sí, para formar «polipéptidos» cortos: pequeñas sartas de aminoácidos. La estabilidad de dichos polipéptidos depende en parte de sus interacciones con otras moléculas. Los aminoácidos o polipéptidos hidrófobos que se asocian con ácidos grasos suelen persistir más; y los polipéptidos cargados que se unen a grupos inorgánicos como minerales de FeS también podrían ser más estables. Las asociaciones naturales entre polipéptidos cortos y grupos minerales pueden mejorar las propiedades catalíticas de los minerales, y podrían ser «seleccionadas» por simple supervivencia física. Imaginemos un catalizador mineral que promueve la síntesis orgánica. Algunos de los productos se unen al catalizador mineral, prolongando así su propia supervivencia, mientras que al mismo tiempo mejoran (o al menos varían) las propiedades catalíticas del mineral. Un tal sistema podría en principio dar origen a una química orgánica más rica y más compleja.

Así pues, ¿cómo podría construirse una célula a partir de cero? Tiene que haber un flujo continuamente elevado de carbono reactivo y energía química utilizable, que fluya más allá de catalizadores rudimentarios que conviertan una modesta proporción de dicho flujo en nuevas moléculas orgánicas. Este flujo continuo tiene que ser limitado de alguna manera que permita la acumulación de concentraciones elevadas de moléculas orgánicas, entre ellas ácidos grasos, aminoácidos y nucleótidos, sin comprometer el flujo de salida de los productos de desecho. Una tal focalización del flujo podría conseguirse mediante una canalización o compartimentación natural, que tiene el mismo efecto que la canalización del flujo en un molino de agua: aumenta la fuerza de un flujo determinado en ausencia de enzimas, con lo que se reduce la cantidad total de carbono y energía necesarios. Sólo si la síntesis de nuevas moléculas orgánicas supera su tasa de pérdida en el mundo exterior, permitiendo así su concentración, se autoensamblarán en estructuras tales como vesículas de tipo celular, RNA y proteínas.^[7]

Es evidente que esto no es más que los inicios de una célula: necesarios, pero en absoluto suficientes. Pero dejemos de lado los detalles por ahora, y

centrémonos sólo en este punto. Sin un flujo elevado de carbono y energía que se canalice físicamente sobre catalizadores inorgánicos, no hay posibilidad de células que evolucionen. Considero que esta es una necesidad en cualquier lugar del universo: dada la necesidad de química del carbono que discutimos en el capítulo anterior, la termodinámica dicta un flujo continuo de carbono y energía sobre catalizadores naturales. Dejando de lado nuevos alegatos en réplica, esto descarta casi todos los ambientes que se han propuesto como escenarios posibles para el origen de la vida: charcas cálidas (lamentablemente, Darwin se equivocó en esto), sopa primordial, piedras pómez microporosas, playas, panspermia, etc. Pero no descarta las fumarolas hidrotermales; por el contrario, las incluye. Las fumarolas hidrotermales son exactamente el tipo de estructuras disipativas que buscábamos: reactores electroquímicos alejados del equilibrio y de flujo continuo.

Las fumarolas hidrotermales como reactores de flujo

El Gran Manantial Prismático^[8] del parque nacional de Yellowstone me recuerda el Ojo de Sauron^[9] en sus malévolos amarillos, anaranjados y verdes. Estos colores notablemente vívidos son los pigmentos fotosintéticos de bacterias que utilizan como donante de electrones el hidrógeno (o el sulfuro de hidrógeno) que emana de los manantiales volcánicos. Al ser fotosintéticas, las bacterias de Yellowstone proporcionan pocos atisbos reales del origen de la vida, pero sí que dan una sensación del poder primordial de los manantiales volcánicos. Es evidente que estos son puntos calientes para las bacterias, en ambientes que en otro sentido son pobres. Remontémonos 4.000 millones de años en el pasado, eliminemos la vegetación circundante hasta las rocas peladas y es fácil imaginar un lugar tan primordial como el lugar de nacimiento de la vida.

Excepto que no lo fue. En aquel entonces, la Tierra era un mundo acuático. Quizá había unas pocas fuentes termales terrestres en pequeñas islas volcánicas que sobresalían de océanos globales tempestuosos, pero la mayoría de fumarolas estaban sumergidas bajo las olas en sistemas hidrotermales en el mar profundo. El descubrimiento de fumarolas submarinas a finales de la década de 1970 supuso una conmoción, no porque no se sospechara su presencia (plumas de agua cálida habían delatado su presencia), sino porque nadie había previsto el brutal dinamismo de los «humeros negros», o la abrumadora abundancia de la vida que se aferraba precariamente a sus costados. El piso del océano profundo es en su mayor parte un desierto, casi

desprovisto de vida. Pero estas chimeneas tambaleantes, que expulsan humo negro como si su vida dependiera de ello, eran el hogar de animales peculiares y desconocidos hasta entonces: gusanos tubícolas gigantes que carecen de boca y ano, almejas grandes como platos y camarones ciegos, todos ellos viviendo a densidades equivalentes a las propias de las pluviselvas tropicales. Este fue un momento seminal, no sólo para biólogos y oceanógrafos, sino quizá todavía más para aquellos interesados en el origen de la vida, como el microbiólogo John Baross apreció de inmediato. Desde entonces, Baross, más que nadie, ha mantenido la atención centrada en el extraordinario vigor de los desequilibrios químicos de las fumarolas de las oscuras profundidades del océano, muy alejadas del Sol.

Pero también estas fumarolas son engañosas. No se hallan realmente aisladas del Sol. Los animales que allí viven se basan en relaciones simbióticas con bacterias que oxidan el sulfuro de hidrógeno gas que emana de las fumarolas. Esta es la fuente principal de desequilibrio: el sulfuro de hidrógeno (H_2S) es un gas reducido que reacciona con el oxígeno para liberar energía. Recuerde el lector la mecánica de la respiración del capítulo anterior. Las bacterias utilizan H_2S como un donante de electrones para la respiración, y el oxígeno como aceptor de electrones, para promover la síntesis de ATP. Pero el oxígeno es un subproducto de la fotosíntesis, y no estaba presente en la Tierra primitiva, antes de la evolución de la fotosíntesis oxigénica. La asombrosa erupción de vida alrededor de estas fumarolas de humeros negros depende por lo tanto del Sol, aunque de manera indirecta. Y ello significa que estas fumarolas tuvieron que haber sido muy distintas hace 4.000 millones de años.

Eliminemos el oxígeno y ¿qué nos queda? Bien, los humeros negros se producen por las interacciones directas del agua de mar con el magma en los centros de expansión tectónica de las cordilleras centrooceánicas o en otros lugares activos desde el punto de vista volcánico. El agua se filtra a través del fondo marino hasta las cámaras de magma, que se hallan debajo pero no muy alejadas, donde es caldeada instantáneamente hasta cientos de grados, y se carga de metales y sulfuros disueltos, lo que hace que el agua sea muy ácida. Cuando el agua supercaldeada sale disparada y retorna al océano que se halla arriba, emerge con potencia explosiva y se enfría abruptamente. Partículas diminutas de sulfuros de hierro, como la pirita (el oro de los tontos), precipitan de inmediato: este es el humo negro que confiere su nombre a estas rabiosas fumarolas volcánicas. La mayor parte de esto habría sido lo mismo hace 4.000 millones de años, pero nada de esta furia volcánica está disponible

para la vida. Sólo los gradientes químicos importan; y ahí está el problema. El estímulo químico que proporciona el oxígeno habría faltado. Intentar que el sulfuro de hidrógeno reaccione con el CO_2 para formar moléculas orgánicas es mucho más difícil, especialmente a temperaturas elevadas. En una serie de notables artículos aparecidos desde finales de la década de 1980 en adelante, Günter Wächtershäuser, un químico y abogado de patentes alemán revolucionario y notoriamente irascible, redibujó el panorama.^[10] Propuso en gran detalle una manera de reducir el CO_2 a moléculas orgánicas en la superficie del mineral de hierro pirita, que denominó «arranque de pirita». De manera más general, Wächtershäuser hablaba de un «mundo de hierro y azufre», en el que los minerales de hierro y azufre (FeS) catalizaban la formación de moléculas orgánicas. Dichos minerales están compuestos típicamente de entramados repetidos de hierro ferroso (Fe^{2+}) y sulfuro (S^{2-}). En la actualidad todavía se encuentran pequeños grupos minerales de hierro ferroso y sulfuro, conocidos como grupos de FeS , en el meollo de muchos enzimas, incluidos los implicados en la respiración. Su estructura es esencialmente idéntica a la estructura en retículo de minerales de FeS tales como la mackinawita y la greigita (figura 11; véase también la figura 8), lo que da credibilidad a la idea de que estos minerales pudieron haber catalizado los primeros pasos de la vida. No obstante, aunque los minerales de FeS son buenos catalizadores, los experimentos de Wächtershäuser demostraron que el arranque de pirita, tal como él lo concibió originalmente, no funciona. Sólo cuando Wächtershäuser usó el gas monóxido de carbono (CO), más reactivo, pudo producir algunas moléculas orgánicas. El hecho de que no haya vida conocida que crezca mediante «arranque de pirita» sugiere que la imposibilidad de hacer que funcione en el laboratorio no es un accidente; realmente no funciona.

Aunque en las fumarolas de humeros negros se encuentra CO , su concentración es extremadamente baja: hay demasiado poco para impulsar ninguna química orgánica seria. (Las concentraciones de CO son de 1.000 a 1.000.000 de veces más bajas que las de CO_2 .) También hay otros problemas graves. Los humeros negros son excesivamente calientes: los fluidos de la fumarola emergen a 250-400 °C, pero la elevadísima presión que hay en el fondo del océano impide que hiervan. A estas temperaturas, el compuesto de carbono más estable es el CO_2 . Esto significa que la síntesis orgánica no puede tener lugar; por el contrario, cualquier molécula orgánica que se formara se degradaría muy rápidamente de nuevo a CO_2 . La idea de una química orgánica catalizada por la superficie de minerales también es

problemática. Las moléculas orgánicas o bien permanecen unidas a la superficie, en cuyo caso todo termina por apelmazarse, o bien se disocian, en cuyo caso son aventadas al océano abierto con una gran rapidez, a través de las onduladas chimeneas de los humeros. Los humeros negros son asimismo muy inestables, y a lo largo de unas pocas décadas, todo lo más, crecen y se desploman. Esto no es mucho tiempo para «inventar» la vida. Aunque se trata realmente de estructuras disipativas alejadas del equilibrio, y ciertamente resuelven algunos de los problemas de la sopa, estos sistemas volcánicos son demasiado extremos e inestables para alimentar la moderada química del carbono necesaria para el origen de la vida. Lo que sí que hicieron, y que era indispensable, fue cargar los océanos primitivos con metales catalíticos, como hierro ferroso (Fe^{2+}) y níquel (Ni^{2+}), derivados del magma.

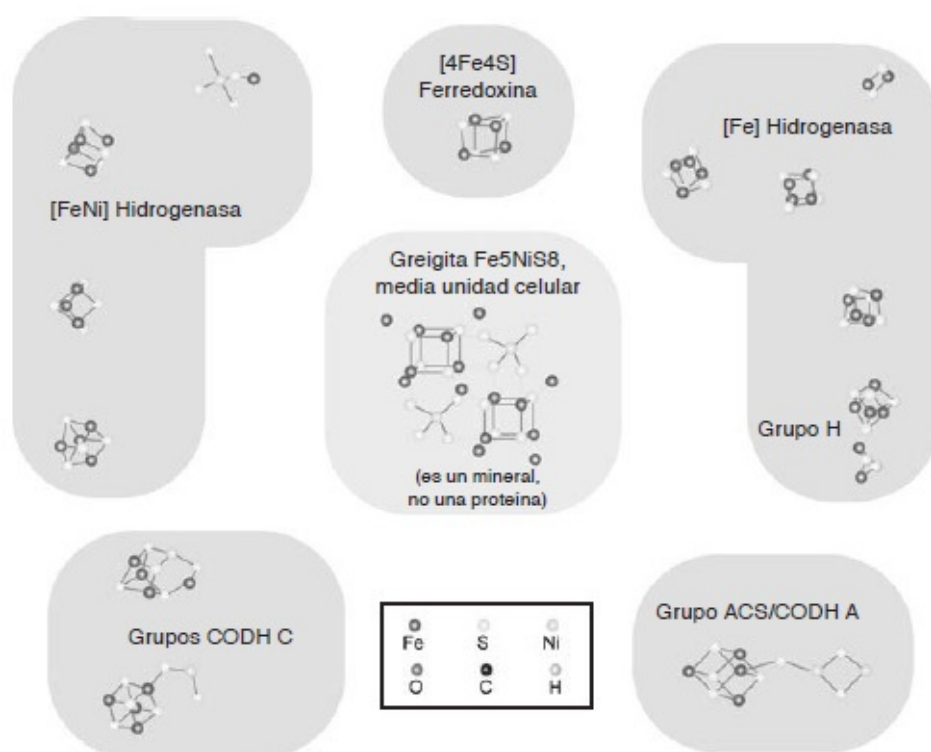


FIG. 11. **Minerales de hierro-azufre y grupos de hierro-azufre.** La gran semejanza entre los minerales de hierro-azufre y los grupos de hierro-azufre incrustados en los enzimas modernos, tal como la ilustraron Bill Martin y Mike Russell en 2004. El panel central muestra una unidad cristalina repetitiva del mineral greigita; dicha estructura se repite para constituir un entramado de múltiples unidades. Los paneles circundantes muestran grupos de hierro-azufre incrustados en proteínas, con estructuras similares a la greigita y a minerales relacionados, como la mackinawita. Las áreas sombreadas representan la forma y tamaño aproximados de la proteína que se identifica en cada caso. Cada proteína contiene típicamente unos pocos grupos de hierro-azufre, con o sin níquel.

El beneficiario de todos estos metales disueltos en el océano fue otro tipo de fumarolas llamadas fumarolas hidrotermales alcalinas (figura 12). En mi opinión, estas resuelven todos los problemas de los humeros negros. Las

fumarolas hidrotermales alcalinas no son en absoluto volcánicas, y les falta el drama y la excitación de los humeros negros; pero sí que tienen otras propiedades que las hacen encajar mucho mejor como reactores electroquímicos de flujo. Su importancia para el origen de la vida la señaló por primera vez el revolucionario geoquímico Mike Russell, en una carta a *Nature* en 1988, y la desarrolló en una serie de artículos teóricos e idiosincráticos durante la década de 1990. Posteriormente, Bill Martin puso su inimitable perspectiva microbiológica a disposición del mundo de los humeros, y la pareja señaló muchos paralelismos inesperados entre los humeros y las células vivas. Russell y Martin, al igual que Wächtershäuser, aducen que la vida empezó de «abajo arriba», mediante la reacción de moléculas sencillas como H_2 y CO_2 de manera muy parecida a las bacterias autótrofas (que sintetizan todas sus moléculas orgánicas a partir de precursores inorgánicos sencillos). Asimismo, Russell y Martin destacaron siempre la importancia de los minerales de hierro y azufre (FeS) como catalizadores iniciales. El hecho de que Russell, Martin y Wächtershäuser hablen de fumarolas hidrotermales, minerales de FeS y orígenes autotróficos significa que es fácil combinar sus ideas. En realidad sus diferencias son como el blanco y el negro.

Las fumarolas alcalinas no son producidas por las interacciones del agua con el magma, sino por un proceso mucho más moderado: una reacción química entre la roca sólida y el agua. Las rocas derivadas del manto, ricas en minerales tales como el olivino, reaccionan con el agua para transformarse en el mineral hidratado serpentinita. Este mineral tiene un bello aspecto moteado de verde, que se parece a las escamas de una serpiente. La serpentinita pulida se suele emplear como una piedra ornamental, como mármol verde, en edificios públicos, entre ellos el de las Naciones Unidas, en Nueva York. La reacción química que forma la roca ha adquirido el nombre intimidante de «serpentinización», pero todo lo que significa es que el olivino reacciona con el agua para formar serpentinita. Los *productos de desecho* de esta reacción son clave para el origen de la vida.

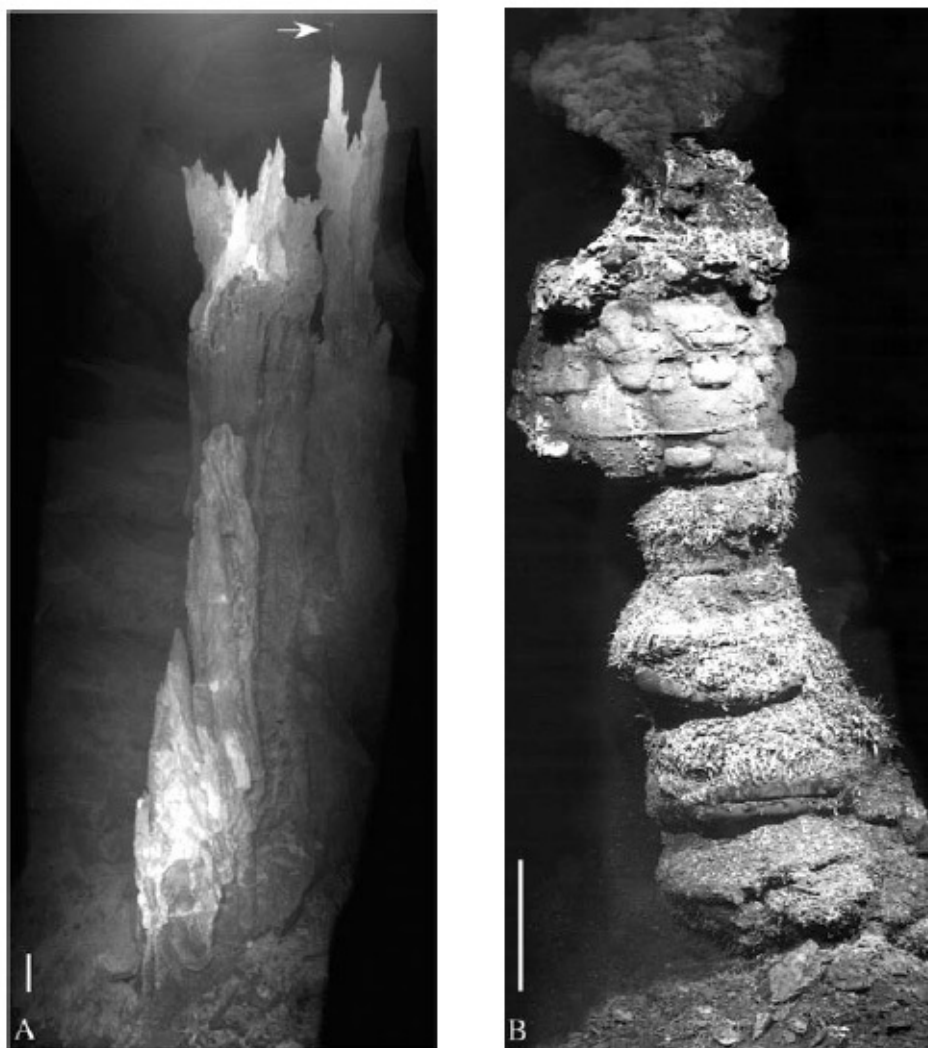


FIG. 12. **Fumarolas hidrotermales del mar profundo.** Comparación entre una fumarola hidrotermal alcalina activa en Lost City (A) y un humero negro (B). La escala es un metro en ambos casos: las fumarolas alcalinas pueden tener hasta 60 metros de altura, equivalentes a un edificio de 20 pisos. La flecha blanca arriba indica una sonda fijada en la parte superior de la fumarola alcalina. Las regiones más blancas de las fumarolas alcalinas son las más activas, pero a diferencia de los humeros negros, estos fluidos hidrotermales no precipitan como «humo». La sensación de abandono, aunque engañosa, influyó en la elección del nombre de Lost City.

El olivino es rico en hierro ferroso y magnesio. El hierro ferroso es oxidado por el agua hasta la forma herrumbrosa de óxido férrico. La reacción es exotérmica (libera calor) y genera una gran cantidad de gas hidrógeno, disuelto en fluidos alcalinos calientes que contienen hidróxidos de magnesio. Debido a que el olivino es común en el manto de la Tierra, esta reacción tiene lugar principalmente en el fondo oceánico, cerca de los centros de expansión tectónica, donde las rocas recién formadas del manto se exponen a las aguas oceánicas. Las rocas del manto rara vez se exponen directamente: el agua penetra en el fondo marino y difunde, a veces a profundidades de varios kilómetros, donde reacciona con el olivino. Los fluidos cálidos, alcalinos y

ricos en hidrógeno producidos son menos densos que el agua oceánica fría que desciende, y burbujan hasta el fondo marino. Allí se enfrían, y reaccionan con las sales disueltas en el océano, precipitando en grandes fumarolas en el fondo oceánico.

A diferencia de los humeros negros, las fumarolas alcalinas no tienen nada que ver con el magma, de modo que no se encuentran directamente sobre las cámaras de magma en los centros de expansión, sino típicamente a algunos kilómetros de distancia. No están supercalentadas, sino sólo calientes, a temperaturas de 60 a 90 °C. No son chimeneas abiertas que vierten directamente al mar, sino que están acribilladas por un laberinto de microporos interconectados. Y no son ácidas, sino fuertemente alcalinas. O, al menos, estas son las propiedades que Russell predijo a principios de la década de 1990 sobre la base de su teoría. La suya era una voz solitaria y apasionada en los congresos, que aducía que los científicos estaban hipnotizados por el vigor espectacular de los humeros negros, y pasaban por alto las virtudes más tranquilas de las fumarolas alcalinas. No fue hasta el descubrimiento de la primera fumarola submarina alcalina conocida, bautizada como Lost City,^[11] que los investigadores empezaron realmente a escuchar. Resulta notable que Lost City se ajusta a casi todas las predicciones de Russell, incluso en lo referente a su localización, a unos 15 kilómetros de la cordillera centrooceánica del Atlántico. Casualmente, por esta época empecé a pensar y a escribir acerca de la bioenergética en relación a los orígenes de la vida (mi libro *Oxygen* se publicó en 2002). Estas ideas resultaron inmediatamente atractivas: para mí, el maravilloso alcance de la hipótesis de Russell es que, de manera única, relaciona los gradientes naturales de protones con el origen de la vida. La pregunta es: ¿cómo, exactamente?

La importancia de ser alcalino

Las fumarolas hidrotermales alcalinas proporcionan exactamente las condiciones requeridas para el origen de la vida: un elevado flujo de carbono y energía que es canalizado físicamente sobre catalizadores inorgánicos, y limitado de una manera que permite la acumulación de elevadas concentraciones de moléculas orgánicas. Los fluidos hidrotermales son ricos en hidrógeno disuelto, con cantidades menores de otros gases reducidos, entre ellos metano, amoníaco y sulfuro. Lost City y otras fumarolas alcalinas conocidas son microporosas: no existe una chimenea central, sino que la misma roca es como una esponja mineralizada, con delgadas paredes que

separan poros interconectados, de micrómetros a milímetros en escala, y que juntos forman un vasto laberinto a través del cual difunden los fluidos hidrotermales alcalinos (figura 13). Puesto que estos fluidos no están supercalentados por el magma, sus temperaturas favorecen no sólo la síntesis de moléculas orgánicas (más adelante insistiré en ello), sino también tasas de flujo más lentas. En lugar de ser bombeadas a una velocidad furiosa, los flujos se ponen en camino lentamente a través de superficies catalíticas. Y las fumarolas persisten durante milenios, al menos 100.000 años en el caso de Lost City. Tal como señala Mike Russell, esto son 10^{17} microsegundos, una unidad temporal más significativa para medir la química. Hay tiempo de sobra.

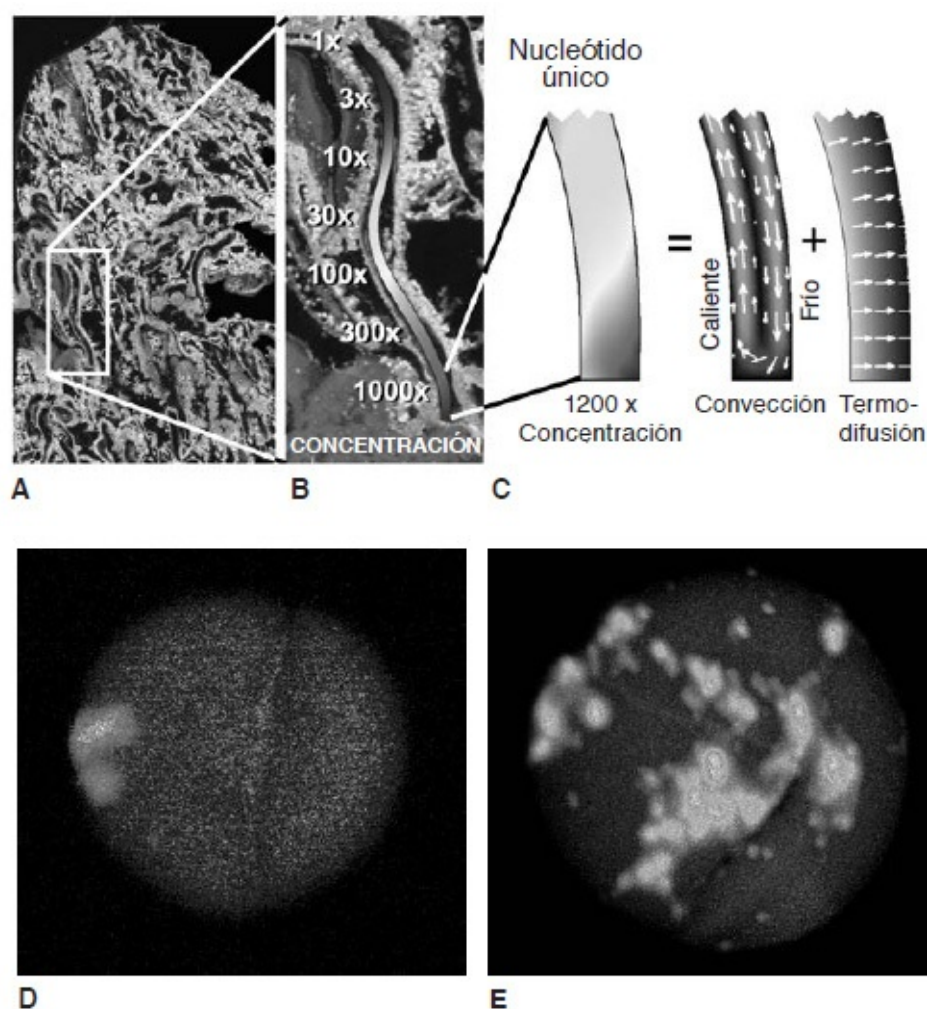


FIG. 13. **Concentración extrema de sustancias orgánicas por termoforesis.** **A** Sección de una fumarola hidrotermal alcalina de Lost City, que muestra la estructura porosa de las paredes: no hay una chimenea central, sino un laberinto interconectado de poros, de micrómetros a milímetros de diámetro. **B** Sustancias orgánicas tales como nucleótidos pueden concentrarse teóricamente a más de 1.000 veces su concentración de partida mediante termoforesis, impulsada por las corrientes de convección y la difusión térmica en los poros de la fumarola, que se ilustra en **C**. **D** Ejemplo de termoforesis experimental de nuestro reactor en el University College de Londres, que muestra una concentración de 5.000 veces de un colorante orgánico fluorescente (fluoresceína) en una espuma cerámica porosa

(diámetro: 9 cm). E Una concentración todavía mayor de la molécula fluorescente quinina, en este caso al menos un millón de veces.

Las corrientes térmicas a través de los laberintos microporosos tienen una notable capacidad de concentrar moléculas orgánicas (entre ellas aminoácidos, ácidos grasos y nucleótidos) hasta niveles extremos, a miles o incluso millones de veces las concentraciones de partida, mediante un proceso conocido como termoforesis. Esto es algo así como la tendencia que tienen las piezas de ropa pequeñas a acumularse dentro de una funda de edredón en la lavadora. Todo depende de la energía cinética. A temperaturas superiores, las moléculas pequeñas (y las piezas de ropa pequeñas) danzan, con una cierta libertad para moverse en todas direcciones. A medida que los fluidos hidrotermales se mezclan y enfrían, la energía cinética de las moléculas orgánicas se reduce, y su libertad para danzar disminuye (que es lo que les ocurre a los calcetines dentro de la funda de edredón). Esto significa que tienen menos probabilidades de salir, por lo que se acumulan en estas regiones de baja energía cinética (figura 13). El poder de la termoforesis depende en parte del tamaño molecular: las moléculas grandes, como los nucleótidos, se conservan mejor que las pequeñas. Los productos finales pequeños, como el metano, se pierden fácilmente de la fumarola. En definitiva, el fluido hidrotermal continuo a través de las fumarolas microporosas debe concentrar activamente moléculas orgánicas mediante un proceso dinámico que no altera las condiciones de estado estacionario (a diferencia de la congelación o la evaporación), sino que en realidad *es* el estado estacionario. Todavía mejor: la termoforesis impulsa la formación de estructuras disipativas dentro de los poros de la fumarola, al promover interacciones entre las moléculas orgánicas. Estas pueden hacer precipitar espontáneamente ácidos grasos dentro de vesículas, y posiblemente polimerizar aminoácidos y nucleótidos en proteínas y RNA. Tales interacciones son un asunto de concentración: cualquier proceso que aumente la concentración promueve las interacciones químicas entre moléculas.

Esto puede parecer demasiado bueno para ser verdad, y en un cierto sentido lo es. Las fumarolas hidrotermales alcalinas de Lost City son sede en la actualidad de una gran abundancia de vida, aunque en su mayoría bacterias y arqueos nada espectaculares. También producen concentraciones reducidas de sustancias orgánicas, entre ellas metano y cantidades traza de otros hidrocarburos. Pero estas fumarolas no producen nuevas formas de vida en la actualidad, ni siquiera forman un medio rico en moléculas orgánicas mediante termoforesis. Esto es debido en parte a que las bacterias que ya viven allí

aspiran de manera muy efectiva cualquier recurso; pero hay también razones más fundamentales.

De la misma manera que las fumarolas de humeros negros no eran exactamente las mismas hace 4.000 millones de años, las fumarolas hidrotermales alcalinas tuvieron que haber sido muy diferentes en su química. Determinados aspectos habrían sido muy parecidos. El propio proceso de serpentización no debía de ser muy distinto: los mismos fluidos alcalinos, calientes y ricos en hidrógeno debían burbujear desde el fondo marino. Pero la química oceánica era muy distinta entonces, y ello tuvo que haber alterado la composición mineral de las fumarolas alcalinas. En la actualidad, Lost City está compuesta principalmente de carbonatos (aragonito), mientras que otras fumarolas similares descubiertas más recientemente (como Strýtan, en el norte de Islandia) están compuestas de arcillas. En los océanos del Hadeano, hace 4.000 millones de años, no podemos estar seguro de qué tipos de estructuras se hubieran formado, pero había dos diferencias principales que debieron tener un gran efecto: el oxígeno estaba ausente, y la concentración de CO_2 en el aire y en el océano era mucho mayor. Dichas diferencias tuvieron que hacer que las antiguas fumarolas alcalinas fueran mucho más efectivas como reactores de flujo.

En ausencia de oxígeno, el hierro se disuelve en su forma ferrosa. Sabemos que los océanos primitivos estaban llenos de hierro disuelto, porque posteriormente todo precipitó en enormes formaciones de hierro bandeado, como se indicó en el capítulo 1. Gran parte de este hierro disuelto procedía de fumarolas de humeros negros (volcánicas). También sabemos que el hierro hubiera precipitado en fumarolas hidrotermales alcalinas... no porque lo hayamos visto, sino porque las reglas de la química así lo dictan; y podemos simularlo en el laboratorio. En este caso, el hierro habría precipitado en forma de hidróxidos de hierro y sulfuros de hierro, que forman grupos catalíticos que todavía se encuentran en enzimas que en la actualidad impulsan el metabolismo del carbono y el energético: proteínas como la ferredoxina. Así pues, en ausencia de oxígeno las paredes minerales de las fumarolas alcalinas habrían contenido minerales de hierro catalíticos, probablemente dopados con otros metales reactivos como níquel y molibdeno (que se disuelven en fluidos alcalinos). Ahora nos estamos acercando a un reactor de flujo real: fluidos ricos en hidrógeno circulan a través de un laberinto de microporos con paredes catalíticas que concentran y conservan productos al tiempo que avientan los residuos.

Pero ¿qué es exactamente lo que reacciona? Ahora estamos llegando al meollo del asunto. Aquí es donde los niveles elevados de CO_2 entran en la ecuación. Las fumarolas hidrotermales alcalinas de hoy en día se hallan relativamente desprovistas de carbono, porque gran parte del carbono inorgánico disponible precipita en forma de carbonato (aragonito) en las paredes de la fumarola. En la época hadeana, hace 4.000 millones de años, nuestra mejor aproximación es que los niveles de CO_2 eran sustancialmente mayores, quizá 100-1.000 veces superiores a los actuales. Además de mitigar la limitación de carbono de las fumarolas primordiales, niveles elevados de CO_2 habrían hecho también que los océanos fueran más ácidos, y a su vez que la precipitación de carbonato cálcico fuera más difícil. (Esto está amenazando a los arrecifes de coral en la actualidad, pues el aumento de CO_2 en la atmósfera empieza a acidificar los océanos modernos.) El pH de los océanos modernos es de alrededor de 8, ligeramente alcalino. En el Hadeano, es probable que los océanos hubieran sido neutros o ligeramente ácidos, quizá con un pH entre 5 y 7, aunque el valor actual no se ve prácticamente limitado por aproximaciones geoquímicas. La combinación de CO_2 elevado, océanos ligeramente ácidos, fluidos alcalinos y delgadas paredes de las fumarolas con FeS es crucial, porque promueve la química que, de otro modo, no ocurriría fácilmente.

Hay dos grandes principios que rigen la química: la termodinámica y la cinética. La termodinámica determina qué estados de la materia son más estables: qué moléculas se formarán, si se les da un tiempo ilimitado. La cinética está relacionada con la velocidad: qué productos se formarán en un tiempo limitado. En términos de termodinámica, el CO_2 reaccionará con el hidrógeno (H_2) para formar metano (CH_4). Esta es una reacción exotérmica, que quiere decir que desprende calor. Esto a su vez aumenta la entropía del entorno, al menos bajo determinadas condiciones, lo que favorece la reacción. Si tiene la oportunidad, se producirá espontáneamente. Las condiciones requeridas incluyen temperaturas moderadas y ausencia de oxígeno. Si la temperatura sube demasiado, el CO_2 es más estable que el metano, tal como se indicó anteriormente. Asimismo, si hay oxígeno presente, reaccionará de preferencia con el hidrógeno para formar agua. Hace 4.000 millones de años, las temperaturas moderadas y las condiciones anóxicas en las fumarolas alcalinas tuvieron que haber favorecido la reacción del CO_2 con H_2 para formar CH_4 . Incluso en la actualidad, con algo de oxígeno presente, Lost City produce una pequeña cantidad de metano. Los geoquímicos Jan Amend y Tom McCollom han ido incluso más allá y han calculado que la formación de

materia orgánica a partir de H_2 y CO_2 se ve favorecida termodinámicamente en condiciones hidrotermales alcalinas, siempre que se excluya el oxígeno. Esto es notable. Bajo estas condiciones, entre 25 y 125 °C, la formación de biomasa celular total (aminoácidos, ácidos grasos, carbohidratos, nucleótidos, etc.) a partir de H_2 y CO_2 es en realidad *exergónica*. Ello significa que en estas condiciones se debe formar materia orgánica espontáneamente a partir de H_2 y CO_2 . ¡La formación de células desprende energía y aumenta la entropía total!

Pero (y este es un gran pero) el H_2 no reacciona fácilmente con el CO_2 . Existe una *barrera* cinética, lo que significa que aunque la termodinámica dice que deberían reaccionar de forma espontánea, algún otro obstáculo impide que lo hagan inmediatamente. H_2 y CO_2 son en la práctica mutuamente indiferentes. Para obligarlos a reaccionar juntos es necesaria una entrada de energía: un petardo para romper el hielo. Ahora reaccionarán, inicialmente para formar compuestos parcialmente reducidos. El CO_2 sólo puede aceptar electrones en pares. La adición de dos electrones produce formiato ($HCOO^-$); otros dos producen formaldehído (CH_2O); otros dos proporcionan metanol (CH_3OH), y un par final produce metano (CH_4), totalmente reducido. La vida, desde luego, no está hecha de metano, pero es sólo carbono parcialmente reducido, aproximadamente equivalente en su estado redox a una mezcla de formaldehído y metanol. Ello significa que existen dos importantes barreras cinéticas relacionadas con el origen de la vida a partir de CO_2 y H_2 . La primera ha de ser salvada para llegar al formaldehído o al metanol. ¡La segunda *no* ha de ser salvada! Después de haber persuadido a H_2 y CO_2 para que se den un cálido abrazo, la última cosa que una célula necesita es que la reacción continúe directamente hasta el metano. Todo se disiparía y se dispersaría como gas, y eso sería todo. La vida, a lo que parece, sabe exactamente cómo bajar la primera barrera y exactamente cómo mantener levantada la segunda barrera (y bajándola únicamente cuando necesita la energía). Pero ¿qué ocurrió en el principio?

Este es el escollo. Si fuera fácil hacer que el CO_2 reaccionara con el H_2 de manera económica (sin poner en la reacción más energía que la que se obtiene de ella), entonces ya lo habríamos hecho. Este sería un paso enorme para resolver los problemas energéticos del mundo. Imagínelo el lector: imitemos la fotosíntesis para descomponer el agua, con liberación de H_2 y O_2 . Esto ya se ha hecho, y potencialmente podría generar una economía del hidrógeno. Pero hay inconvenientes prácticos para una economía del hidrógeno. ¡Cuánto mejor sería hacer reaccionar el H_2 con el CO_2 del aire para producir gas

natural, o incluso gasolina sintética! Entonces podríamos quemar directamente gas en nuestras centrales energéticas. Esto equilibraría las emisiones de CO_2 con la captación de CO_2 , deteniendo el aumento de los niveles de CO_2 atmosférico y reduciendo nuestra dependencia de los combustibles fósiles. Seguridad energética. Los beneficios apenas podrían ser mayores, y aun así no hemos logrado todavía producir de manera económica esta reacción sencilla. Bueno... esto es lo que las células vivas más simples hacen continuamente. Los metanógenos, por ejemplo, obtienen toda la energía y todo el carbono necesario para crecer al hacer reaccionar H_2 con CO_2 . Pero todavía más difícil: ¿cómo se pudo haber hecho esto *antes* de que hubiera ninguna célula viva? Wächtershäuser lo descartó como algo imposible: la vida no pudo haberse originado de la reacción de CO_2 y H_2 , dijo; sencillamente, no reaccionan.^[12] Incluso incrementar la presión hasta las intensas presiones que se encuentran a varios kilómetros de profundidad en las fumarolas hidrotermales del fondo de los océanos no fuerza al H_2 a reaccionar con el CO_2 . Esta es la razón principal por la que Wächtershäuser planteó la idea del «arranque de piritita».

Pero hay una manera posible.

La energía de los protones

Las reacciones redox implican la transferencia de electrones desde un donante (H_2 en este caso) a un aceptor (CO_2). La disposición de una molécula a transferir sus electrones se connota con el término «potencial de reducción». La convención no ayuda, pero es relativamente fácil de entender. Si una molécula «quiere» librarse de sus electrones, se le asigna un valor negativo; cuanto más quiere librarse de sus electrones, más negativo es el potencial de reducción. Y al contrario, si un átomo o molécula ansía tener electrones y los captará casi de cualquier sitio, se le asigna un valor positivo (se puede pensar en ello como el poder de atracción para electrones cargados negativamente). El oxígeno «quiere» captar electrones (oxidando aquello de donde los toma), lo que le confiere un potencial de reducción muy positivo. Todos estos términos son de hecho relativos al llamado electrodo estándar de hidrógeno, pero aquí no necesitamos preocuparnos por ello.^[13] El asunto es que una molécula con un potencial de reducción negativo tenderá a librarse de sus electrones, transfiriéndolos a cualquier molécula con un potencial de reducción más positivo, pero no al revés.

Este es el problema con el H_2 y el CO_2 . A un pH neutro (7,0) el potencial de reducción del H_2 es técnicamente -414 milivolts. Si el H_2 cede sus dos electrones, esto deja atrás dos protones, $2H^+$. El potencial de reducción del hidrógeno refleja este equilibrio dinámico: la tendencia del H_2 a perder sus electrones, convirtiéndose en H^+ , y la tendencia de $2H^+$ para captar electrones para formar H_2 . Si el CO_2 tuviera que captar esos electrones, se convertiría en formiato. Pero el formiato tiene un potencial de reducción de -430 mV. Esto significa que tendería a pasar electrones al H^+ para formar CO_2 y H_2 . El formaldehído es todavía peor. Su potencial de reducción es de alrededor de -580 mV. Es muy reacio a conservar sus electrones, y los pasará fácilmente a protones para formar H_2 . Así, cuando se considera el pH 7, Wächtershäuser tiene razón: no hay manera en la que el H_2 pueda reducir el CO_2 . Pero, desde luego, algunas bacterias y arqueos viven a partir exactamente de esta reacción, de modo que tiene que ser posible. En el capítulo próximo consideraremos los detalles de cómo hacen esto, pues son más relevantes para la siguiente fase de nuestro relato. Por ahora, todo lo que necesitamos saber es que las bacterias que crecen a partir de H_2 y CO_2 *sólo* pueden crecer cuando reciben la energía de un gradiente de protones a través de una membrana. Y esta es una pista magnífica.

El potencial de reducción de una molécula suele depender del pH, que es lo mismo que decir de la concentración de protones. La razón es muy simple. La transferencia de un electrón transfiere una carga negativa. Si la molécula que se reduce también puede aceptar un protón, el producto deviene más estable, pues la carga positiva del protón equilibra la carga negativa del electrón. Cuantos más protones haya disponibles para equilibrar las cargas, más fácilmente se producirá una transferencia de electrones. Esto hace que el potencial de reducción sea más positivo: se hace más fácil aceptar un par de electrones. En realidad, el potencial de reducción aumenta del orden de unos 59 mV por cada unidad de pH de acidez. Cuanto más ácida es la solución, más fácil es transferir electrones al CO_2 para producir formiato o formaldehído. Por desgracia, exactamente lo mismo es de aplicación al hidrógeno. Cuanto más ácida es la solución, más fácil es transferir electrones a protones para formar H_2 gas. Por lo tanto, cambiar simplemente el pH no tiene en absoluto ningún efecto. Resulta imposible reducir el CO_2 con H_2 .

Pero pensemos ahora en un gradiente de protones a través de una membrana. La concentración de protones (la acidez) es diferente en los lados opuestos de la membrana. La misma diferencia, exactamente, se encuentra en los humeros alcalinos. Los fluidos hidrotermales alcalinos se abren paso a

través de un laberinto de microporos. También lo hacen las aguas oceánicas ligeramente ácidas. En algunos lugares hay una yuxtaposición de fluidos, con aguas oceánicas ácidas saturadas de CO_2 separadas de los fluidos alcalinos ricos en H_2 por una delgada pared orgánica, que contiene minerales de FeS semiconductores. El potencial de reducción del H_2 es menor en condiciones alcalinas: «quiere» librarse desesperadamente de sus electrones, de modo que los H^+ sobrantes puedan emparejarse con los OH^- en los fluidos alcalinos para formar agua, que es muy estable. A pH 10, el potencial de reducción del H_2 es -584 mV : muy reductor. Por el contrario, a pH 6, el potencial de reducción para el formiato es -370 mV , y para el formaldehído es -520 mV . En otras palabras, dada esta diferencia en pH, al H_2 le es muy fácil reducir el CO_2 para producir formaldehído. La única pregunta es: ¿cómo se transfieren físicamente los electrones del H_2 al CO_2 ? La respuesta reside en la estructura. Los minerales de FeS en las finas paredes inorgánicas divisorias de las fumarolas microporosas conducen electrones. No lo hacen tan bien como un cable de cobre, pero no obstante lo hacen. Y así, en teoría, la estructura física de las fumarolas alcalinas tendría que impulsar la reducción del CO_2 por el H_2 , para formar moléculas orgánicas (figura 14). ¡Fantástico!

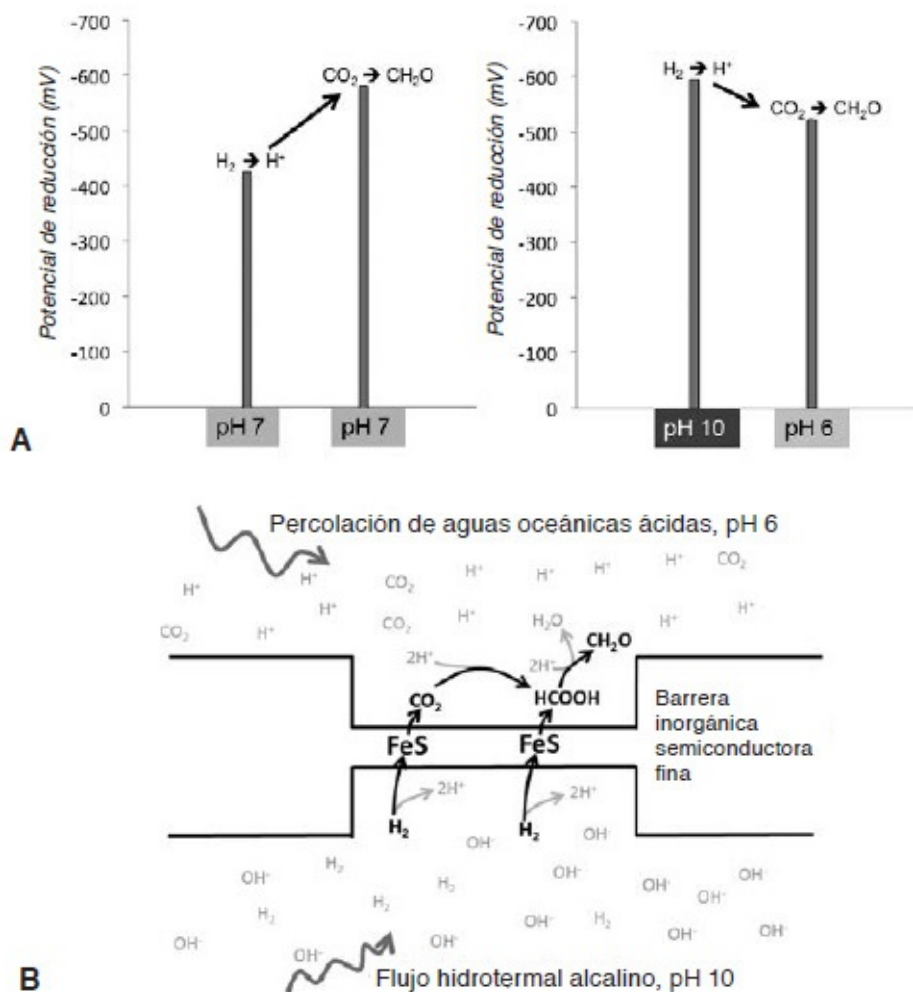


FIG. 14. **Cómo fabricar sustancias orgánicas a partir de H_2 y CO_2 .** **A** Efecto del pH en el potencial de reducción. Cuanto más negativo es el potencial de reducción, más probable es que un compuesto transfiera uno o más electrones; cuanto más positivo, más probable es que acepte electrones. Adviértase que la escala en el eje de las y se hace más negativo con la altura. A un pH de 7, el H_2 no puede transferir electrones al CO_2 para producir formaldehído (CH_2O); la reacción se daría más bien en la dirección opuesta. Sin embargo, si el H_2 se encuentra a pH 10, como en las fumarolas hidrotermales alcalinas, y el CO_2 está a pH 6, como en los océanos primitivos, la reducción de CO_2 a CH_2O es teóricamente posible. **B** En una fumarola microporosa, los fluidos a pH 10 y a pH 6 podrían yuxtaponerse a través de una fina barrera semiconductora que contenga minerales de FeS, facilitando así la reducción de CO_2 a CH_2O . Aquí el FeS actúa como un catalizador, como sigue haciéndolo en nuestra propia respiración, transfiriendo electrones del H_2 al CO_2 .

Pero ¿es cierto? He aquí la belleza de la ciencia. Esta es una cuestión simple y comprobable. Esto no quiere decir que sea fácil de comprobar; ya hace un cierto tiempo que he intentado hacerlo en el laboratorio, con el químico Barry Herschy y los estudiantes de doctorado Alexandra Whicher y Eloi Camprubí. Con financiación del Fideicomiso Leverhulme hemos construido un pequeño reactor de sobremesa para intentar producir estas reacciones. Hacer precipitar estas finas paredes semiconductoras de FeS en el laboratorio no es algo directo. Está también el problema de que el

formaldehído no es estable: «quiere» devolver sus electrones a los protones, para formar de nuevo H_2 y CO_2 , y lo hará mucho más fácilmente en condiciones ácidas. El pH y la concentración de hidrógeno exactos son críticos. Y, sobre todo, no es fácil simular en el laboratorio la escala colosal de los humeros reales: decenas de metros de altura, y operando a presiones intensas (lo que permite una concentración mucho mayor de gases como el hidrógeno). Pero a pesar de todos estos aspectos, el experimento es sencillo en el sentido de que es una cuestión circunscrita y comprobable, cuya respuesta nos podría decir muchas cosas acerca del origen de la vida. Y de hecho ya hemos producido formiato, formaldehído y otras moléculas orgánicas sencillas (entre ellas ribosa y desoxirribosa).

Por ahora, tomemos la teoría al pie de la letra, y supongamos que la reacción tendrá lugar efectivamente tal como se ha predicho. ¿Qué ocurrirá? Tendría que haber una síntesis, lenta pero continua, de moléculas orgánicas. Comentaremos qué moléculas, y cómo deberían formarse exactamente, en el capítulo siguiente; por ahora, indiquemos solamente que esta es otra predicción sencilla y comprobable. Una vez formadas, estas moléculas orgánicas deberían concentrarse a miles de veces su concentración inicial mediante termoforesis, tal como se comentó anteriormente, promoviendo la formación de vesículas y quizá de polímeros como las proteínas. De nuevo, las predicciones de que las moléculas orgánicas se concentrarán y después se polimerizarán pueden ponerse a prueba directamente en el laboratorio, y estamos intentando hacerlo. Los primeros pasos son alentadores: el colorante fluorescente fluoresceína, de tamaño similar al de un nucleótido, se concentra al menos 5.000 veces en nuestro reactor de flujo, y la quinina puede concentrarse incluso más (figura 13).

Así pues, ¿qué significa realmente todo este asunto acerca de potenciales de reducción? De golpe, restringe y abre amplias condiciones bajo las cuales la vida debiera evolucionar en el universo. Esta es una de las razones por las que suele parecer que los científicos se encuentran en su mundo propio y pequeño, perdidos en pensamientos abstractos acerca de los detalles más abstrusos. ¿Puede haber alguna trascendencia enorme en el hecho de que el potencial de reducción del hidrógeno se reduzca con el pH? ¡Sí! ¡Sí! ¡Sí! En condiciones hidrotermales alcalinas, el H_2 debería reaccionar con el CO_2 para formar moléculas orgánicas. En casi todas las demás condiciones, no lo hará. En este capítulo ya he descartado prácticamente todos los demás ambientes como escenarios factibles para el origen de la vida. Hemos establecido, sobre bases termodinámicas, que producir una célula a partir de cero requiere un

flujo continuo de carbono reactivo y energía química a través de catalizadores rudimentarios en un sistema de flujo continuo restringido. Sólo las fumarolas hidrotermales proporcionan las condiciones requeridas, y sólo un subconjunto de fumarolas (las fumarolas hidrotermales alcalinas) cumplen todas las condiciones necesarias. Pero las fumarolas alcalinas se presentan a la vez con un problema serio y una respuesta magnífica al problema. El problema serio es que estas fumarolas son ricas en gas hidrógeno, pero el hidrógeno no reaccionará con el CO_2 para formar moléculas orgánicas. La respuesta magnífica es que la estructura física de las fumarolas alcalinas (gradientes naturales de protones a través de tenues paredes semiconductoras) impulsará (teóricamente) la formación de moléculas orgánicas. Y después las concentrará. En mi opinión, al menos, todo esto tiene muchísimo sentido. Añádase a esto el hecho de que toda la vida en la Tierra utiliza (¡utiliza todavía!) gradientes de protones a través de membranas para impulsar tanto el metabolismo del carbono como el energético, y me siento tentado a gritar, con el físico John Archibald Wheeler: «¡Oh! ¿Cómo podría haber sido de otro modo? ¿Cómo hemos podido estar tan ciegos durante tanto tiempo?».

Calmémonos y terminemos. Dije que los potenciales de reducción restringen y a la vez abren las condiciones bajo las cuales la vida debiera evolucionar. Según este análisis, las condiciones que mejor alientan los orígenes de la vida se encuentran en las fumarolas alcalinas. Quizá al lector se le encoge el corazón... ¿por qué restringir tanto las opciones? ¡A buen seguro, tiene que haber otras vías! En un universo infinito, todo es posible; pero esto no lo hace probable. Las fumarolas alcalinas son probables. Recuérdese que son formadas por una reacción química entre el agua y el mineral olivino. Roca. En realidad, uno de los minerales más abundantes del universo, una parte importante del polvo interestelar y de los discos de acreción de los que están formados los planetas, incluida la Tierra. La serpentinización del olivino puede tener lugar incluso en el espacio, hidratando el polvo estelar. Cuando nuestro planeta se acreció, esta agua fue expulsada por las temperaturas y presiones en aumento, lo que dio lugar, según dicen algunos, a los océanos de la Tierra. Sea como sea, el olivino y el agua son dos de las sustancias más abundantes del universo. Otra es el CO_2 . Este es un gas común en la atmósfera de la mayoría de los planetas del sistema solar, e incluso se ha detectado en la atmósfera de exoplanetas de otros sistemas estelares.

Roca, agua y CO_2 : la lista de la compra para la vida. Los encontraremos en prácticamente todos los planetas rocosos y húmedos. Según las reglas de la química y la geología, formarán fumarolas hidrotermales alcalinas y cálidas,

con gradientes de protones a través de los microporos catalíticos de paredes delgadas. Podemos darlo por sentado. Quizá su química no conduzca siempre a la vida. Pero este es un experimento que se está produciendo ahora mismo, en hasta 40.000 millones de planetas parecidos a la Tierra sólo en la Vía Láctea. Vivimos en un disco de cultivo cósmico. La frecuencia con la que estas condiciones perfectas den origen a la vida depende de lo que ocurra luego.

La aparición de las células



«Yo pienso», escribió Darwin: estas dos únicas palabras, garabateadas cerca de un esbozo de un árbol de la vida ramificado, en un cuaderno de notas de 1837. Esto era sólo un año después de volver del viaje del *Beagle*. Veintidós años después, un árbol dibujado de manera más artística era la única ilustración en *El origen de las especies*. La idea de un árbol de la vida era tan fundamental para el pensamiento de Darwin, y desde entonces para la aceptación de la biología evolutiva, que es sorprendente que se nos diga que era errónea, tal como *New Scientist* hizo con grandes titulares en su portada en 2009, 150 años después de la publicación de *El origen* de Darwin. La portada coqueteaba descaradamente con un amplio público lector, pero el propio artículo era más moderado en el tono y planteaba un punto específico. En un grado que es muy difícil de definir, el árbol de la vida está, efectivamente, equivocado. Esto no significa que la principal contribución de Darwin a la ciencia, la evolución mediante selección natural, esté también equivocada: muestra simplemente que su conocimiento de la herencia era limitado. Esto no es ninguna novedad. Es bien sabido que Darwin no sabía nada del DNA, o de los genes, o de las leyes de Mendel, por no hablar de la transferencia de genes entre bacterias, de manera que su visión de la herencia era por un espejo y oscuramente.^[1] Nada de esto desacredita la teoría de Darwin de la selección natural; de ahí que la portada era correcta en un estricto sentido técnico, pero burdamente engañosa en un sentido más profundo.

Lo que sí que hizo aquella portada, sin embargo, fue situar en primer plano una cuestión seria. La idea de un árbol de la vida supone herencia «vertical», en la que los progenitores transmiten copias de sus genes a sus descendientes mediante reproducción sexual. A lo largo de las generaciones, los genes son transmitidos principalmente dentro de una especie, con

relativamente poco intercambio entre especies. Las poblaciones que se vuelven aisladas desde el punto de vista reproductor divergen lentamente a lo largo del tiempo, pues las interacciones entre ellas se reducen, y en último término forman nuevas especies. Esto da origen al árbol de la vida ramificado. Las bacterias son más ambiguas. No tienen sexo a la manera de los eucariotas, de modo que tampoco forman de la misma manera especies bonitas y netas. Siempre ha sido problemático definir el término «especie» en las bacterias. Pero la dificultad real con las bacterias es que difunden sus genes mediante transferencia génica «lateral», al transmitir muchos genes de unas a otras como si fuera calderilla, a la vez que legan una copia de su genoma completo a las células hijas. Nada de esto socava en ningún sentido la selección natural: sigue siendo herencia con modificación; sólo que la «modificación» se consigue de más maneras que las que antaño pensábamos.

La prevalencia de la transferencia génica lateral en las bacterias plantea una cuestión profunda acerca de lo que *podemos* conocer, una cuestión tan fundamental a su manera como el célebre «principio de incertidumbre» en física. En la era moderna de la genética molecular, casi cualquier árbol de la vida que contemplemos estará basado en un único gen, escogido cuidadosamente por el pionero de la filogenia molecular, Carl Woese: el gen del RNA ribosómico de la subunidad pequeña.^[2] Woese argumentaba (con una cierta justificación) que este gen es universal en toda la vida, y rara vez, o nunca, es transferido mediante transferencia génica lateral. Por lo tanto, indica supuestamente la «única filogenia verdadera» de las células (figura 15). En el sentido limitado de que una célula da origen a células hijas, y que siempre es probable que estas células hijas compartan el RNA ribosómico de su progenitora, esto es cierto. Pero ¿qué ocurre si, a lo largo de muchas generaciones, otros genes son sustituidos mediante transferencia génica lateral? En organismos multicelulares complejos esto sucede raramente. Podemos secuenciar el RNA ribosómico de un águila, y nos dirá que se trata de un ave. Podremos inferir que posee pico, plumas, garras, alas, que pone huevos, etc. Esto es debido a que la herencia vertical asegura que siempre hay una buena correlación entre el «genotipo» ribosómico y el «fenotipo» general: los genes que codifican todos estos rasgos propios de las aves viajan juntos; navegan juntos a través de las generaciones: son modificados a lo largo del tiempo, ciertamente, pero rara vez de una forma espectacular.

Pero imaginemos ahora que predomina la transferencia génica lateral. De modo que secuenciamos el RNA ribosómico y nos dice que estamos tratando con un ave. Sólo que ahora observamos dicha «ave», y resulta que posee un

tronco, seis patas, ojos en las rodillas, pelaje; produce huevos como las huevas de rana, carece de alas y aúlla como una hiena. Sí, desde luego, esto es absurdo; pero este es precisamente el problema con el que nos encontramos con las bacterias. De forma regular, quimeras^[3] monstruosas nos contemplan; pero debido a que las bacterias son típicamente pequeñas y morfológicamente simples, no nos ponemos a gritar. No obstante, en sus genes las bacterias son casi siempre quiméricas, y algunas son monstruos reales, tan deformados desde el punto de vista genético como mi «ave». Los filogenistas tendrían que gritar, realmente. No podemos inferir qué aspecto pudo haber tenido una célula, o cómo pudo haber vivido en el pasado, sobre la base de su genotipo ribosómico.

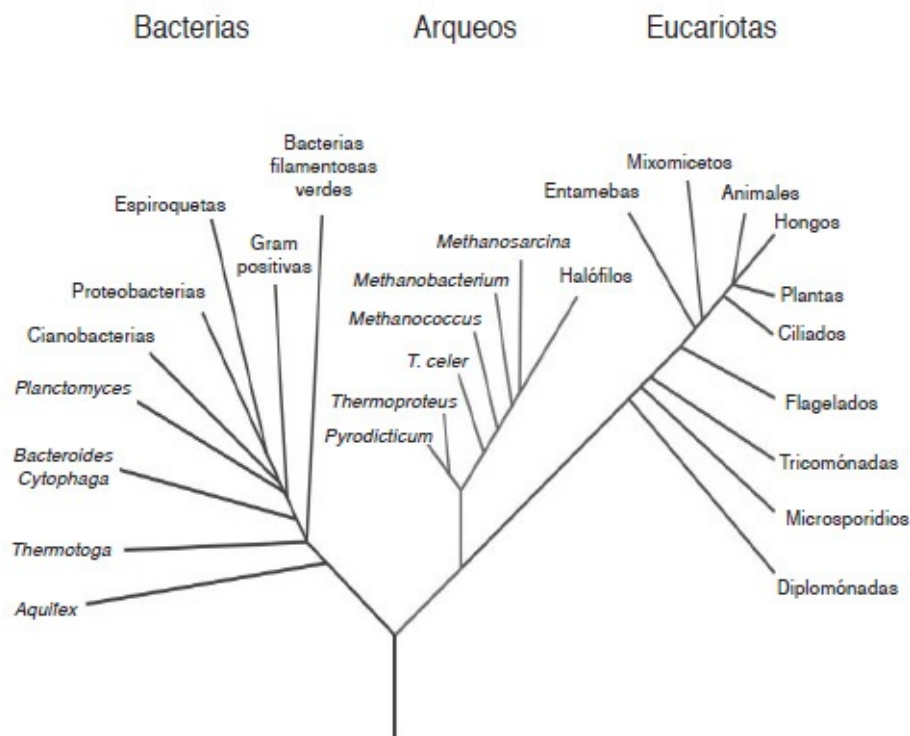


FIG. 15. **El famoso (pero engañoso) árbol de la vida con tres reinos.** El árbol de la vida, tal como lo dibujó Carl Woese en 1990. El árbol se basa en un único gen muy conservado (para la subunidad pequeña del RNA ribosómico) y que se origina empleando la divergencia entre pares de genes que se encuentran en todas las células (que por lo tanto ya tuvieron que haberse duplicado en el último antepasado universal común, LUCA). Dicho origen sugiere que los arqueos y los eucariotas están más estrechamente emparentados entre sí de lo que cualquiera de los dos grupos lo está con las bacterias. Sin embargo, mientras que esto suele ser cierto para un núcleo de genes informacionales, no lo es para la mayoría de los genes de los eucariotas, que están más estrechamente emparentados con las bacterias que con los arqueos. Por ello, este árbol icónico es profundamente engañoso, y debería considerarse estrictamente como un árbol de un único gen: ¡con toda seguridad, no es un árbol de la vida!

¿Qué utilidad tiene secuenciar un único gen si no puede decirnos nada acerca de la célula de la que proviene? Puede ser útil, dependiendo de la

escala de tiempo y de la tasa de transferencia génica. Si la tasa de transferencia génica lateral es baja (como en las plantas y los animales, muchos protistas y algunas bacterias), entonces habrá una buena correlación entre genotipo ribosómico y fenotipo, siempre que seamos prudentes y no nos remontemos excesivamente en el pasado. Pero si la tasa de transferencia génica es elevada, dicha correlación puede eliminarse rápidamente. La diferencia entre variantes patógenas de *E. coli* y cepas inocuas comunes no se refleja en el RNA ribosómico, sino en la adquisición de otros genes que confieren un crecimiento agresivo (hasta el 30 % del genoma puede variar en diferentes cepas de *E. coli*; esto es 10 veces la variación que hay entre nosotros y los chimpancés, ¡pero todavía decimos que pertenecen a la misma especie!). Una filogenia basada en el RNA ribosómico es lo último que se necesita para conocer a estos bichos asesinos. Y al revés, períodos prolongados de tiempo eliminarán una correlación aunque las tasas de transferencia génica lateral sean muy bajas. Esto significa que es casi imposible conocer de qué modo una bacteria se ganaba la vida hace 3.000 millones de años, dado que tasas bajas de transferencia pudieron haber sustituido esencialmente muchas veces todos sus genes a lo largo de dicho período.

Y por lo tanto el concepto que hay detrás del árbol de la vida es erróneo. La esperanza es que pueda ser posible reconstruir la única filogenia verdadera de todas las células, inferir cómo una especie surgió de otra, trazar parentescos desde su origen, en último término permitirnos inferir la constitución genética del antepasado común de toda la vida en la Tierra. Si realmente pudiéramos hacerlo, lo sabríamos todo acerca de la última célula ancestral, desde la composición de su membrana hasta el ambiente en el que vivió, pasando por las moléculas que impulsaban su crecimiento. Pero no podemos saber estas cosas con esa precisión. Bill Martin planteó una prueba sorprendente, en una paradoja visual que denominó «el asombroso árbol que desaparece». Martin consideró 48 genes que se conservan universalmente en toda la vida, y construyó un árbol génico a partir de cada uno de dichos genes, para mostrar las relaciones entre 50 bacterias y 50 arqueos (figura 16).^[4] En los extremos de dicho árbol, los 48 genes recuperaron exactamente la misma relación entre las 100 especies de bacterias y arqueos. Lo mismo ocurrió en la base: casi todos los 48 genes «estuvieron de acuerdo» en que la rama más profunda en el árbol de la vida se halla entre las bacterias y los arqueos. En otras palabras, el último antepasado universal común, conocido cariñosamente como LUCA,^[5] era el antepasado común de bacterias y

arqueos. Pero cuando se trata de dilucidar las ramas profundas, ya sea dentro de las bacterias o de los arqueos, no hay un solo árbol génico que coincida. ¡Cada uno de los 48 genes producía un árbol diferente! El problema podría ser técnico (la señal es erosionada por la gran distancia) o el resultado de la transferencia génica lateral: los patrones de herencia vertical se destruyen si los genes individuales son cambiados al azar. No sabemos qué posibilidad es la buena, y por el momento parece imposible decirlo.

¿Qué es lo que eso significa? En esencia, significa que no podemos determinar qué especies de bacterias o arqueos son las más antiguas. Si un árbol génico dice que los metanógenos son los arqueos más antiguos, el árbol siguiente dice que no lo son, de modo que es prácticamente imposible reconstruir qué propiedades podían haber tenido las células más antiguas. Incluso si mediante algunos medios ingeniosos pudiéramos demostrar que los metanógenos son realmente los arqueos más antiguos, seguiríamos sin estar seguros de que siempre vivieron produciendo metano, como hacen los metanógenos modernos. Uniendo los genes para mejorar la intensidad de la señal no ayuda mucho, porque cada gen puede haber tenido una historia diferente, haciendo que cada señal compuesta sea una invención.

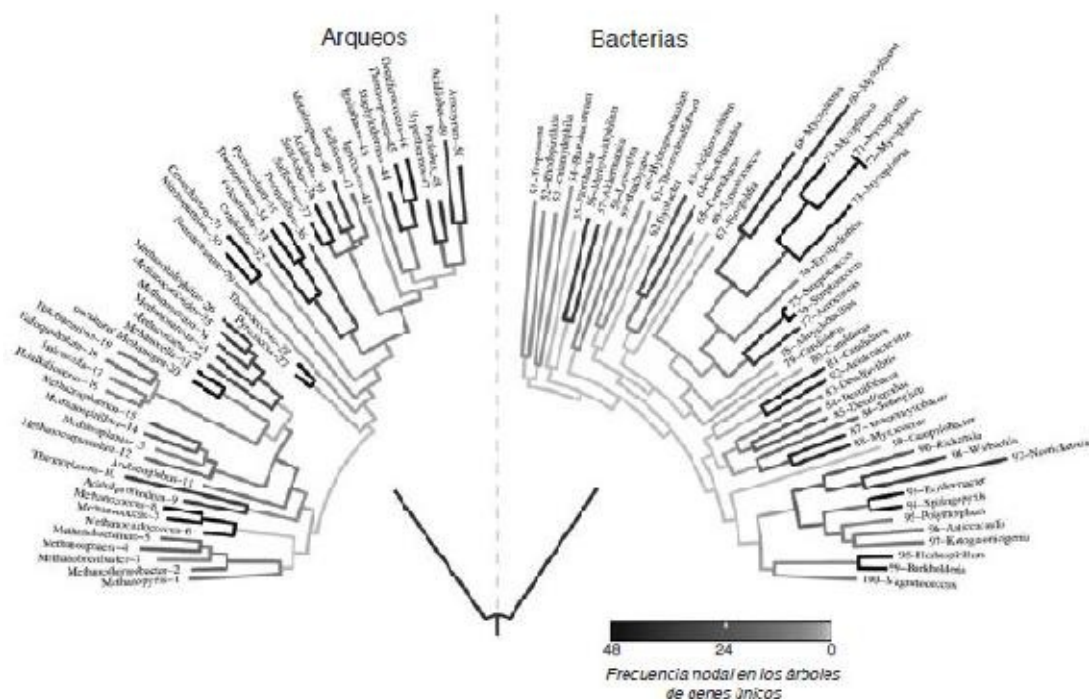


FIG. 16. El «asombroso árbol que desaparece». El árbol compara la ramificación de 48 genes conservados universalmente en 50 bacterias y 50 arqueos. Los 48 genes están concatenados en una única secuencia, lo que confiere una mayor potencia estadística (una práctica común en la filogenia); la secuencia de este «supergen» se usa después para construir un árbol que muestra de qué manera las 100 especies están relacionadas entre sí. Después, cada gen individual se utiliza para construir un árbol separado, y cada uno de estos árboles se compara con el árbol del «supergen» construido a partir de los

genes concatenados. La intensidad del sombreado indica el número de árboles de genes individuales que corresponden al árbol concatenado para cada rama. En la base del árbol, casi todos los 48 genes recuperan el mismo árbol que la secuencia concatenada, lo que indica claramente que los arqueos y las bacterias se hallan profunda y genuinamente divididos. En las puntas de las ramas, la mayoría de los árboles de genes individuales concuerdan asimismo con el árbol concatenado. Pero las ramas más profundas dentro de ambos grupos han desaparecido: no hay un solo gen individual que recupere el mismo orden de ramificación que la secuencia concatenada. Este problema podría ser el resultado de transferencias génicas laterales que confunden los patrones de ramificación, o simplemente la erosión de una señal estadísticamente robusta a lo largo de unos inimaginables cuatro mil millones de años de evolución.

Pero el hecho de que todos los 48 genes universales de Bill Martin concuerden en que la divergencia más profunda en el árbol de la vida se da entre bacterias y arqueos mantiene una cierta esperanza. Si podemos llegar a saber qué propiedades son compartidas por todas las bacterias y los arqueos y cuáles son distintas, y surgieron presumiblemente más tarde en grupos concretos, entonces podremos componer un «retrato robot» del LUCA. Pero, de nuevo, rápidamente nos topamos con problemas: genes que se encuentran a la vez en arqueos y bacterias pudieron haber surgido en un grupo y ser transferidos al otro mediante transferencia génica lateral. Son bien conocidas las transferencias de genes entre dominios enteros. Si tales transferencias tuvieron lugar pronto en la evolución (en los fragmentos en blanco del asombroso árbol que desaparece), entonces parecería que dichos genes descendieran verticalmente de un antepasado común, aunque no sería este el caso. Cuanto más útil sea el gen, más probable es que haya sido ampliamente transferido, en épocas muy tempranas de la evolución. Para descartar esta transferencia génica lateral temprana, nos vemos obligados a recurrir a genes genuinamente universales, que son compartidos por representantes de esencialmente cada grupo de bacterias y arqueos. Al menos esto minimiza la posibilidad de que dichos genes fueran transmitidos mediante transferencia génica lateral temprana. Ahora el problema es que hay menos de 100 de dichos genes universales, un número notablemente reducido, y presentan una imagen muy peculiar del LUCA.

Ya hemos señalado esta imagen extraña en el capítulo 2. Si se toma al pie de la letra, el LUCA tenía proteínas y DNA: el código genético universal ya estaba en operación, el DNA se leía en transcripciones de RNA, y después se traducía en proteínas en los ribosomas, estas maravillosas fábricas moleculares que construyen proteínas en todas las células conocidas. La notable maquinaria molecular necesaria para leer el DNA, y para la síntesis de proteínas, está compuesta por gran cantidad de proteínas y de RNA comunes tanto a las bacterias como a los arqueos. A partir de sus estructuras y

secuencias, estas máquinas parecen haber divergido muy temprano en la evolución, y no han sido muy mezcladas por transferencia génica lateral. Hasta aquí, todo muy bien. Igualmente, bacterias y arqueos son todos quimiosmóticos, al impulsar la síntesis de ATP mediante el empleo de gradientes de protones a través de membranas. El enzima ATP sintasa es otra extraordinaria máquina molecular, pareja al propio ribosoma y que aparentemente comparte su antigüedad. Como el ribosoma, la ATP sintasa se conserva de manera universal en todos los seres vivos, pero difiere en unos pocos detalles de su estructura en bacterias y arqueos, lo que sugiere que divergió de un antepasado común en el LUCA, sin mucha transferencia génica lateral que confundiera la situación más adelante. De modo que la ATP sintasa, como los ribosomas, el DNA y el RNA parecen haber estado presentes en el LUCA. Y después hay algunos fragmentos de bioquímica básica, como la biosíntesis de aminoácidos y partes del ciclo de Krebs, que comparten rutas comunes en bacterias y arqueos, lo que de nuevo implica que estaban presentes en el LUCA; pero es notable que haya muy pocas cosas más.

¿Y qué es lo diferente? Un desfile asombroso. La mayoría de los enzimas utilizados para la replicación del DNA son distintos en bacterias y arqueos. ¿Qué podría ser más fundamental que esto? Posiblemente sólo la membrana... pero también las membranas de bacterias y arqueos son distintas. Y lo mismo ocurre con la pared celular. Esto significa que las dos barreras que separan a las células vivas de su ambiente son totalmente diferentes en bacterias y arqueos. Es casi imposible adivinar exactamente qué es lo que pudo haber poseído en cambio su antepasado común. La lista continúa, pero con esto bastará. De los seis procesos fundamentales de las células vivas que se discutieron en el capítulo anterior (flujo de carbono, flujo energético, catálisis, replicación del DNA, compartimentación y excreción), sólo los tres primeros comparten alguna semejanza profunda, e incluso entonces sólo en determinados aspectos, como veremos.

Existen varias explicaciones posibles. El LUCA pudo haber tenido dos copias de todo, y haber perdido una copia en las bacterias y la otra copia en los arqueos. Esto parece intrínsecamente estúpido, pero no puede descartarse fácilmente. Por ejemplo, sabemos que mezclas de lípidos bacterianos y arqueanos producen membranas estables; quizá el LUCA poseía ambos tipos de lípidos, y sus descendientes se especializaron posteriormente al perder uno u otro. Es concebible que esto fuera así para algunos rasgos, pero no es generalizable a todos, pues entonces entramos en un problema conocido como

«el genoma del Edén». Si el LUCA lo tenía todo, y posteriormente sus descendientes se adelgazaron, entonces tuvo que haber empezado con un genoma enorme, mucho mayor que el de ningún procariota moderno. Me parece que esto es poner el carro delante de los caballos: tenemos complejidad antes de la simplicidad, y dos soluciones para cada problema. ¿Y por qué todos los descendientes perdieron uno de todo? No me lo trago; veamos la segunda opción.

La siguiente posibilidad es que el LUCA fuera una bacteria perfectamente normal, con una membrana bacteriana, pared celular y replicación de DNA. En algún momento posterior, un grupo de descendientes, los primeros arqueos, sustituyeron todos estos rasgos a medida que se adaptaban a condiciones extremas, como las elevadas temperaturas de las fumarolas calientes. Esta es probablemente la explicación más ampliamente aceptada, pero también es poco persuasiva. Si es cierta, ¿por qué los procesos de transcripción y traducción del DNA en proteínas son tan parecidos en bacterias y arqueos, pero la replicación del DNA tan diferente? ¿Por qué, si las membranas celulares y las paredes celulares de los arqueos los ayudan a adaptarse a los ambientes hidrotermales, las bacterias extremófilas que viven en las mismas fumarolas no sustituyen sus membranas y paredes celulares con las versiones arqueanas, o con algo parecido? ¿Por qué los arqueos que viven en el suelo o en alta mar en los océanos no sustituyen sus membranas y paredes con versiones bacterianas? Bacterias y arqueos comparten los mismos ambientes en todo el mundo, pero siguen siendo fundamentalmente diferentes en su genética y bioquímica en todos esos ambientes, a pesar de la transferencia génica lateral entre los dos dominios. Simplemente, no es creíble que todas estas profundas diferencias puedan reflejar la adaptación a un ambiente extremo, y, sin embargo, permanezcan fijadas en los arqueos, sin excepción, con independencia de lo inapropiadas que eran para todos los demás ambientes.

Esto nos deja con la opción flagrante final. La aparente paradoja no es una paradoja en absoluto: el LUCA era realmente quimiosmótico, con una ATP sintasa, pero realmente no tenía una membrana moderna, ni ninguno de los grandes complejos respiratorios que las células modernas emplean para bombear protones. El LUCA poseía realmente DNA, y el código genético universal, transcripción, traducción y ribosomas, pero en realidad no había desarrollado un método moderno de replicación del DNA. Esta extraña célula fantasma no tiene sentido en mar abierto, pero empieza a ser congruente cuando se considera en el ambiente de las fumarolas hidrotermales alcalinas

tratado en el capítulo anterior. La pista reside en cómo bacterias y arqueos viven en estas fumarolas; algunas de ellas, al menos, por un proceso aparentemente primordial llamado la ruta del acetil CoA, que tiene un parecido asombroso con la geoquímica de las fumarolas.

El camino pedregoso hasta el LUCA^[6]

En todo el mundo vivo, sólo hay seis maneras diferentes de fijar el carbono: de convertir moléculas inorgánicas, como el dióxido de carbono, en moléculas orgánicas. Cinco de estas rutas son relativamente complejas y requieren una entrada de energía para hacerlas avanzar, procedente del Sol en la fotosíntesis, por ejemplo. La fotosíntesis también es un buen ejemplo por otra razón: el «ciclo de Calvin», una ruta bioquímica que atrapa el dióxido de carbono y lo convierte en moléculas orgánicas como azúcares, se encuentra únicamente en las bacterias fotosintéticas (y en las plantas, que adquirieron dichas bacterias como cloroplastos). Esto significa que es improbable que el ciclo de Calvin sea ancestral. Si la fotosíntesis hubiera estado presente en el LUCA, tendría que haberse perdido sistemáticamente en todos los arqueos, lo que claramente hubiera sido una tontería tratándose de un truco tan útil. Es mucho más probable que el ciclo de Calvin surgiera más tarde, al mismo tiempo que la fotosíntesis, sólo en las bacterias. Cabe decir también algo muy parecido de todas las demás rutas, menos una. Sólo una ruta de fijación de carbono se encuentra a la vez en bacterias y arqueos, lo que significa que es plausible que surgiera en su antepasado común: la ruta del acetil CoA.

E incluso esta afirmación no es totalmente cierta. Existen algunas extrañas diferencias entre las bacterias y los arqueos en la ruta del acetil CoA, que trataremos más avanzado el capítulo. Por ahora, consideremos brevemente las razones por las que esta ruta tiene un buen derecho a ser ancestral, aunque las filogenias sean demasiado ambiguas para sustentar un origen temprano (pero tampoco lo descartan). Los arqueos que viven según la ruta del acetil CoA se denominan metanógenos, las bacterias acetógenos. En algunos árboles de la vida la separación de los metanógenos es muy profunda; en otros son los acetógenos los que se separan muy temprano; y en algunos, ambos grupos aparecen evolutivamente algo más tarde, y en ellos su simplicidad refleja supuestamente especialización y simplificación en lugar de un estado ancestral. Si sólo nos fiamos de la filogenia, nunca saldríamos de dudas. Por suerte, no tenemos que hacerlo.

La ruta del acetil CoA se inicia con hidrógeno y dióxido de carbono, las mismas dos moléculas de las que en el último capítulo dijimos que eran muy abundantes en las fumarolas hidrotermales alcalinas. Tal como indicamos allí, la reacción entre el CO_2 y el H_2 para formar moléculas orgánicas es exergónica, es decir, libera energía: en principio la reacción debiera tener lugar espontáneamente. En la práctica, existe una barrera energética que impide que el H_2 y el CO_2 reaccionen rápidamente. Los metanógenos utilizan el gradiente de protones para superar dicha barrera, que propondré que era el estado ancestral. Fuera como fuese, tanto los metanógenos como los acetógenos suministran energía a su crecimiento únicamente mediante la reacción de H_2 y CO_2 : dicha reacción proporciona todo el carbono y toda la energía necesarios para el crecimiento. Esto separa la ruta del acetil CoA de las otras cinco rutas de fijación de carbono. El geoquímico Everett Shock lo resumió de manera memorable: se trata de «una comida gratis que nos pagan para comer». Puede ser una comida escasa, pero en las fumarolas se sirve todo el día.

Y eso no es todo. A diferencia de otras rutas, la del acetil CoA es corta y lineal. Son necesarios pocos pasos para ir de moléculas inorgánicas sencillas al meollo del metabolismo en todas las células, la molécula pequeña pero reactiva del acetil CoA. No se asuste el lector por las palabras. CoA significa coenzima A, que es un «gancho» químico importante y universal en el que colgar moléculas pequeñas, para que puedan ser procesadas por enzimas. El detalle importante no es tanto el gancho sino lo que cuelga de él, en este caso el grupo *acetilo*.^[7] «Acetilo» tiene la misma raíz que ácido acético, el vinagre, una molécula sencilla de dos carbonos que se halla en el centro de la bioquímica en todas las células. Cuando está pegado al coenzima A, el grupo acetilo se halla en un estado activado (que a menudo se denomina «acetato activado»: efectivamente, vinagre reactivo) que le permite reaccionar fácilmente con otras moléculas orgánicas, y de este modo impulsa la biosíntesis.

Así, la ruta del acetil CoA genera pequeñas moléculas orgánicas reactivas a partir del CO_2 y el H_2 , mediante sólo unos pocos pasos, mientras que a la vez libera suficiente energía para impulsar no sólo la formación de nucleótidos y otras moléculas, sino también su polimerización en cadenas largas: DNA, RNA, proteínas, etc. Los enzimas que catalizan los primeros pasos contienen grupos inorgánicos de hierro, níquel y azufre, que son responsables físicamente de transferir electrones al CO_2 para formar grupos acetilo reactivos. Estos grupos inorgánicos son básicamente minerales

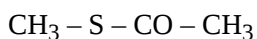
(¡rocas!) más o menos idénticos en su estructura a los minerales de hierro y azufre que precipitan en las fumarolas hidrotermales (véase la figura 11). El encaje entre la geoquímica de las fumarolas alcalinas y la bioquímica de los metanógenos y acetógenos es tan estrecho que el término análogo no le hace justicia. La analogía implica semejanza, que potencialmente es sólo superficial. En realidad, la semejanza aquí es tan minuciosa que sería mejor considerarla una verdadera homología: una forma dio origen físicamente a la otra. De modo que la geoquímica origina la bioquímica en una transición sin solución de continuidad desde lo inorgánico a lo orgánico. Tal como dijo el químico David Garner: «Son los elementos inorgánicos los que dan vida a la química orgánica».^[8]

Pero quizá el mayor beneficio del acetil CoA es que se encuentra a medio camino del metabolismo del carbono y de la energía. La relevancia del acetil CoA para el origen de la vida la indicó en los inicios de la década de 1990 el distinguido bioquímico belga Christian de Duve, aunque en el contexto de la sopa, no de las fumarolas alcalinas. El acetil CoA no sólo impulsa las síntesis orgánicas, sino que también puede reaccionar directamente con el fosfato para formar acetil fosfato. Aunque el acetil fosfato no es tan importante como moneda energética como lo es en la actualidad el ATP, sigue siendo utilizado ampliamente en toda la vida, y puede realizar prácticamente la misma función que el ATP. Tal como se indicó en el capítulo anterior, el ATP hace más que simplemente liberar energía; también acomete reacciones de deshidratación, en las que una molécula de agua se extrae de dos aminoácidos u otras piezas fundamentales, con lo que los une en una cadena. El problema de deshidratar aminoácidos en solución, ya lo indicamos, es equivalente a escurrir un trapo húmedo bajo el agua; pero esto es exactamente lo que hace el ATP. Hemos demostrado en el laboratorio que el acetil fosfato puede hacer exactamente la misma tarea, pues su química es básicamente equivalente. Esto significa que los metabolismos del carbono y energético primitivos pudieron haber sido impulsados por el mismo tioéster sencillo, el acetil CoA.

¿Sencillo?, oigo que exclama el lector. El grupo acetilo de dos carbonos puede ser sencillo, pero el coenzima A es una molécula compleja, sin duda el producto de la selección natural, y por lo tanto un producto tardío de la evolución. ¿Así pues, todo este argumento es circular? No, porque existen equivalentes «abióticos» genuinamente simples del acetil CoA. La reactividad del acetil CoA reside en el denominado «enlace tioéster», que no es más que un átomo de azufre enlazado al carbono, enlazado a su vez al oxígeno. Se puede representar como:



donde «R» indica el «resto» de la molécula, en este caso CoA, y CH₃ es un grupo metilo. Pero R no tiene por qué corresponder al CoA; podría representar algo tan simple como otro grupo CH₃, produciendo así una molécula pequeña llamada metil tioacetato:



Este es un tioéster reactivo, equivalente en su química al propio acetil CoA, pero lo bastante simple para formarse a partir de H₂ y CO₂ en fumarolas hidrotermales alcalinas; de hecho, Claudia Huber y Günter Wächtershäuser lo han producido a partir únicamente de CO y CH₃SH. Mejor todavía: el metil tioacetato, como el acetil CoA, tendría que poder reaccionar directamente con el fosfato para formar acetil fosfato. De modo que este tioéster reactivo podría en principio impulsar directamente la síntesis de nuevas moléculas orgánicas, así como su polimerización en cadenas más complejas tales como proteínas y RNA, a través del acetil fosfato, una hipótesis que estamos poniendo a prueba en nuestro reactor de sobremesa en el laboratorio (de hecho, acabamos de tener éxito en la producción de acetil fosfato, aunque en bajas concentraciones).

En principio, una versión primordial de la ruta del acetil CoA podría impulsar todo lo necesario para la evolución de células primitivas dentro de los microporos de las fumarolas hidrotermales alcalinas. Yo imaginaría tres fases. En la primera fase, gradientes de protones a través de delgadas barreras inorgánicas que contuvieran minerales de hierro y azufre catalíticos impulsarían la formación de pequeñas moléculas orgánicas (figura 14). Dichas moléculas orgánicas se concentrarían en los poros de las fumarolas, más fríos, mediante termoforesis, y a su vez actuarían como mejores catalizadores, tal como comentamos en el capítulo 3. Estos fueron los orígenes de la bioquímica: la formación y concentración continuas de precursores reactivos, que promoverían las interacciones entre moléculas y la formación de polímeros sencillos.

La segunda fase fue la formación de protocélulas orgánicas simples dentro de los poros de las fumarolas, como un resultado natural de las interacciones físicas entre las moléculas orgánicas: estructuras disipativas sencillas en forma de células, formadas por la autoorganización de la materia, pero todavía sin ninguna base genética ni complejidad real. Considero que estas protocélulas simples dependerían del gradiente de protones para impulsar la síntesis de moléculas orgánicas, pero ahora a través de sus propias

membranas orgánicas (bicapas de lípidos formadas espontáneamente a partir de ácidos grasos, por ejemplo) en lugar de las paredes inorgánicas de la propia fumarola. Para ello no se necesita ninguna proteína. El gradiente de protones puede impulsar la formación de metil tioacetato y acetil fosfato, como se comentó anteriormente, impulsando así el metabolismo del carbono y el energético. En esta fase hay una diferencia clave: ahora se forma nueva materia orgánica dentro de la propia protocélula, impulsada por gradientes naturales de protones a través de membranas orgánicas. Al releer estas frases me sorprende el empleo excesivo del término «impulsar». Puede que se trate de estilo literario pobre, pero no hay un término más adecuado. Necesito comunicar que esto no es química pasiva, sino que es *obligada*, empujada, impulsada por el flujo continuo de carbono, energía, protones. Es *necesario* que estas reacciones tengan lugar, son la única manera de disipar el desequilibrio inestable de los fluidos alcalinos, reducidos, ricos en hidrógeno, que entran en un océano oxidado, ácido, rico en metales. Es la única manera de alcanzar el bendito equilibrio termodinámico.

La tercera fase es el origen del código genético, la verdadera herencia, que finalmente permite a las protocélulas producir copias más o menos exactas de sí mismas. Las formas más tempranas de selección, basadas en tasas relativas de síntesis y degradación, dieron paso a la selección natural propiamente dicha, en la que poblaciones de protocélulas con genes y proteínas empezaron a competir por la supervivencia dentro de los poros de las fumarolas. Al final, los mecanismos estándar de la evolución produjeron proteínas complejas en las células primitivas, entre ellas los ribosomas y la ATP sintasa, proteínas que en la actualidad se conservan de forma universal en toda la vida. Imagino que el LUCA, el antepasado común de bacterias y arqueos, vivió dentro de los microporos de fumarolas hidrotermales alcalinas. Esto significa que las tres fases desde los orígenes abióticos hasta el LUCA tienen lugar en el interior de los poros de fumarolas. Todas son impulsadas por gradientes de protones a través de paredes inorgánicas o membranas orgánicas; pero la aparición de proteínas complejas tales como la ATP sintasa es una fase tardía en este camino pedregoso hasta el LUCA.

En este libro no me ocupo de los detalles de la bioquímica primordial: de dónde vino el código genético, y otros problemas igualmente difíciles. Se trata de problemas reales, y hay investigadores ingeniosos que los abordan. Todavía no sabemos las respuestas. Pero todas estas ideas suponen un suministro abundante de precursores reactivos. Sólo para dar un ejemplo sencillo, una idea magnífica de Shelley Copley, Eric Smith y Harold

Morowitz sobre el origen del código genético postula que dinucleótidos catalíticos (dos nucleótidos unidos) pudieron generar aminoácidos a partir de precursores simples, como el piruvato. Su inteligente plan muestra cómo pudo haber surgido el código genético a partir de química determinista. Para los que estén interesados, escribí un capítulo sobre los orígenes del DNA en *Life Ascending*, que trataba de alguna de dichas cuestiones. Pero lo que todas estas hipótesis dan por sentado es una entrada continua de nucleótidos, piruvato y otros precursores. La pregunta que planteamos aquí es: ¿cuáles fueron las fuerzas impulsoras que promovieron el origen de la vida en la Tierra? Y mi argumento principal es simplemente que no hay una dificultad *conceptual* acerca de dónde vinieron todo el carbono, la energía y los catalizadores que impulsaron la formación de moléculas biológicas complejas, hasta la aparición de genes, proteínas y el LUCA.

La situación hipotética de las fumarolas que aquí se ha esbozado tiene una bonita continuidad con la bioquímica de los metanógenos, los arqueos que viven a partir de H_2 y CO_2 a través de la ruta del acetyl CoA. Estas células aparentemente antiguas generan un gradiente de protones a través de una membrana (ya llegaremos a cómo lo hacen), reproduciendo exactamente lo que las fumarolas hidrotermales alcalinas proporcionan gratis. El gradiente de protones impulsa la ruta del acetyl CoA, mediante una proteína de hierro y azufre incrustada dentro de la membrana: la hidrogenasa convertidora de energía o, abreviado, *Ech*. Esta proteína hace pasar protones a través de la membrana hasta otra proteína de hierro y azufre, llamada ferredoxina, que a su vez reduce el CO_2 . En el capítulo anterior, sugerí que los gradientes naturales de protones a través de delgadas paredes de FeS en las fumarolas podían reducir el CO_2 al cambiar los potenciales de reducción del H_2 y del CO_2 . Sospecho que esto es lo que hace la *Ech* a una escala nanométrica. Los enzimas suelen controlar las condiciones físicas precisas (como la concentración de protones) dentro de hendiduras de la proteína, de sólo unos pocos angstroms de diámetro, y la *Ech* podría estar haciendo lo mismo. Si es así, podría haber una continuidad ininterrumpida entre un estado primordial, en el que polipéptidos cortos se estabilizan al enlazarse a minerales de FeS incrustados en protocélulas de ácidos grasos, y el estado moderno, en el que la proteína de membrana *Ech* codificada genéticamente impulsa el metabolismo del carbono en los metanógenos modernos.

Sea como sea, el hecho es que hoy, en el mundo de los genes y las proteínas, la *Ech* recurre al gradiente de protones generado por la síntesis de metano para impulsar la reducción de CO_2 . Los metanógenos utilizan también

el gradiente de protones para impulsar directamente la síntesis de ATP, mediante la ATP sintasa. Así, tanto el metabolismo del carbono como el energético son impulsados por gradientes de protones, exactamente lo que las fumarolas proporcionaban gratuitamente. Las primeras protocélulas que vivieron en fumarolas alcalinas pudieron haber impulsado el metabolismo del carbono y de la energía precisamente de esta manera. Esto parece bastante plausible, pero en realidad, basarse en gradientes naturales plantea sus propios problemas. Problemas serios e intrigantes. Bill Martin y yo nos dimos cuenta de que puede haber sólo una solución posible a estos problemas... y esta proporciona un atisbo tentador a por qué arqueos y bacterias difieren de maneras fundamentales.

El problema de la permeabilidad de la membrana

Dentro de nuestras propias mitocondrias, las membranas son casi impermeables a los protones. Esto es necesario. No es bueno bombear protones a través de una membrana si vuelven rápida y directamente al lugar de origen, como si lo hicieran a través de innumerables agujeritos. Sería lo mismo que bombear agua a un depósito cuya base fuera un colador. Así pues, en nuestras mitocondrias tenemos un circuito eléctrico, en el que la membrana funciona como un aislante: bombeamos protones a través de la membrana, y la mayoría de ellos retornan mediante proteínas que se comportan como turbinas, produciendo trabajo. En el caso de la ATP sintasa, el flujo de protones a través de este motor rotatorio nanoscópico impulsa la síntesis de ATP. Pero adviértase que todo este sistema depende del bombeo activo. Si se bloquean las bombas, todo se detiene. Esto es lo que ocurre si tomamos una píldora de cianuro: este obstaculiza la bomba de protones final de la cadena respiratoria en nuestras mitocondrias. Si las bombas respiratorias se ven impedidas de esta manera, los protones pueden continuar fluyendo a través de la ATP sintasa durante unos pocos segundos antes de que la concentración de protones se equilibre a uno y otro lado de la membrana, y el flujo neto cese. Es casi tan difícil definir la muerte como la vida, pero el colapso irrevocable del potencial de membrana se le acerca mucho.

Así, ¿cómo podría un gradiente natural de protones impulsar la síntesis de ATP? Se enfrenta al problema del «cianuro». Imaginemos una protocélula situada en un poro del interior de una fumarola, accionada por un gradiente natural de protones. Un lado de la célula está expuesto a un flujo continuo de agua oceánica, el otro a un paso constante de un flujo hidrotermal alcalino

(figura 17). Hace 4.000 millones de años, los océanos eran probablemente algo ácidos (pH de 5-7), mientras que los fluidos hidrotermales eran equivalentes a los actuales, con un pH de 9-11. Por lo tanto, los gradientes fuertes de pH podrían haber sido de una magnitud de hasta 3-5 unidades de pH, lo que quiere decir que la diferencia en concentración de protones podría haber sido de entre 1.000 y 100.000 veces.^[9] Sólo como hipótesis, imaginemos que la concentración de protones dentro de la célula es parecida a la de los fluidos de la fumarola. Esto da una diferencia en concentración de protones entre el interior y el exterior, de modo que los protones fluirán hacia dentro siguiendo el gradiente de concentración. Sin embargo, a los pocos segundos la entrada se detendrá, a menos que los protones que entran puedan eliminarse de nuevo. Hay dos razones para ello. Primera, la diferencia de concentración se nivela rápidamente. Y segunda, hay una cuestión de carga eléctrica. Los protones (H^+) están cargados positivamente, pero en agua de mar su carga positiva es contrarrestada por átomos cargados negativamente, como los iones cloruro (Cl^-). El problema es que los protones atraviesan la membrana mucho más rápidamente que los iones cloruro, de modo que hay una entrada de cargas positivas que no es compensada por una salida de cargas negativas. Por lo tanto, el interior de la célula se carga positivamente en relación al exterior, y esto se opone a la entrada de ningún H^+ adicional. En resumen, a menos que haya una bomba que pueda desembarazarse de los protones del interior de la célula, los gradientes naturales de protones no pueden impulsar nada. Se equilibran, y el equilibrio es la muerte.

Pero hay una excepción. Si la membrana es casi impermeable a los protones, la entrada ha de cesar, efectivamente. Los protones entran en la célula pero no pueden abandonarla. Pero si la membrana es muy permeable, la cosa es diferente. Los protones continúan entrando en la célula, como antes, pero ahora pueden volver a salir, aunque pasivamente, a través de la membrana permeable al otro lado de la célula. En efecto, una membrana con fugas no supone una barrera al flujo. Mejor todavía, los iones hidroxilo (OH^-) de los líquidos alcalinos atraviesan la membrana aproximadamente a la misma tasa que los protones. Cuando se encuentran, H^+ y OH^- reaccionan para formar agua (H_2O), eliminando así de un tirón el protón con su carga positiva. Utilizando la ecuación clásica de la electroquímica, es posible calcular las tasas a las que los protones entran en una célula hipotética (computacional) y salen de ella, como una función de la permeabilidad de la membrana. Victor Sojo, un químico interesado en grandes problemas de biología, que está haciendo el doctorado conmigo y con Andrew

Pomiankowski, ha hecho exactamente esto. Haciendo el seguimiento de la concentración de protones en estado estacionario, pudimos calcular la energía libre (ΔG) disponible sólo a partir de un gradiente de pH. Los resultados son simplemente magníficos. La fuerza impulsora disponible depende de la membrana a los protones. Si la membrana es muy permeable, los protones penetran precipitándose como locos, pero también vuelven a desaparecer rápidamente, eliminados por una rápida entrada de iones OH^- . Incluso con membranas muy permeables, encontramos que los protones seguirán entrando más rápidamente a través de las proteínas de la membrana (como la ATP sintasa) que a través de los propios lípidos. Esto significa que el flujo de protones puede impulsar la síntesis de ATP o la reducción de carbono mediante la proteína de membrana *Ech*. Tomando en consideración las diferencias de concentración y la carga, así como la operación de proteínas tales como la ATP sintasa, demostramos que únicamente las células con membranas muy permeables pueden utilizar gradientes naturales de protones para impulsar el metabolismo del carbono y energético. Resulta notable que estas células permeables obtienen teóricamente tanta energía de un gradiente natural de protones de 3 unidades de pH como la que las células modernas consiguen con la respiración.

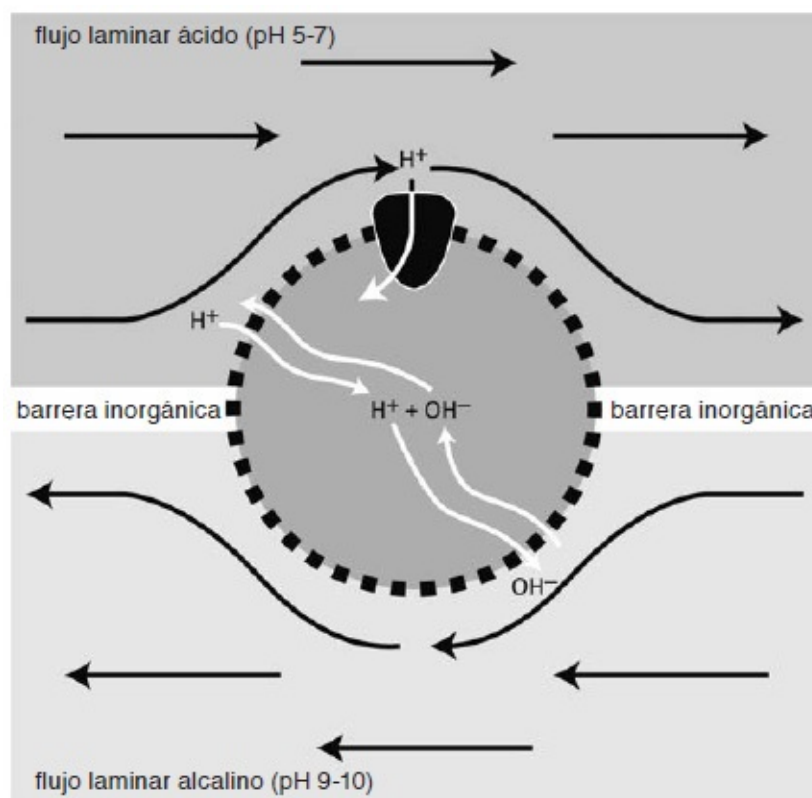


FIG. 17. **Una célula que recibe energía de un gradiente natural de protones.** Una célula se halla situada en medio de la imagen, encerrada por una membrana que es permeable a los protones. La célula

está «encajada» en un pequeño hiato de una barrera inorgánica que separa dos fases en el interior de una fumarola microporosa. En la fase superior, agua oceánica ligeramente ácida se filtra a través de un poro alargado, a un pH de 5-7 (que generalmente se considera pH 7 en el modelo). En la fase inferior, fluidos hidrotermales alcalinos se filtran a través de un poro no conectado, a un pH de alrededor de 10. El flujo laminar indica ausencia de turbulencia y de mezcla, que es característica de líquidos que fluyen en pequeños espacios confinados. Los protones (H^+) pueden fluir directamente a través de la membrana lipídica, o a través de proteínas incrustadas en la membrana (forma triangular), a lo largo de un gradiente de concentración desde el océano ácido hasta el líquido hidrotermal alcalino. Los iones hidroxilo (OH^-) fluyen en la dirección opuesta, desde el líquido hidrotermal alcalino hacia el océano ácido, pero sólo a través de la membrana. La tasa global del flujo de protones depende de la permeabilidad de la membrana a los H^+ , de la neutralización por OH^- (para formar H_2O), del número de proteínas de la membrana, del tamaño de la célula, y de la carga a través de la membrana, acumulada por el movimiento de iones de una fase a la otra.

En realidad, podrían obtener mucha más. Piense el lector de nuevo en los metanógenos. Pasan la mayor parte del tiempo generando metano, de ahí su nombre. De promedio, los metanógenos producen unas 40 veces más desechos (metano y agua) que materia orgánica. Toda la energía derivada de la síntesis de metano se utiliza para bombear protones (figura 18). Eso es todo. Los metanógenos invierten prácticamente el 98 % de su presupuesto de energía en la generación de gradientes de protones mediante metanogénesis, y poco más del 2 % en producir nueva materia orgánica. Con los gradientes naturales de protones y membranas permeables, no se necesita nada de este gasto excesivo de energía. La energía disponible es exactamente la misma, pero los costes generales se reducen al menos 40 veces, una ventaja muy sustancial. ¡Imaginemos simplemente disponer de 40 veces más energía! Incluso mis hijos pequeños no me superan en tanto. En el capítulo anterior, mencioné que las células primitivas habrían necesitado *más* flujo de carbono y energía que las células modernas; tener una necesidad cero de bombear les proporciona mucho más carbono y energía.

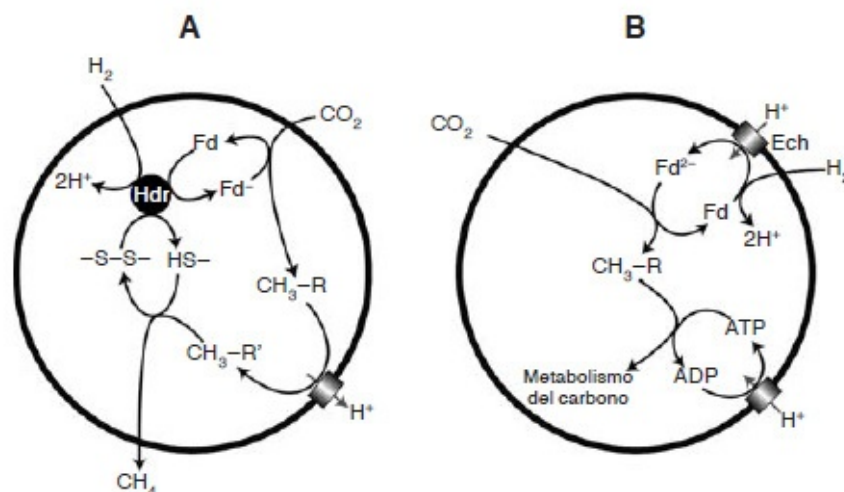


FIG. 18. **Generando energía mediante la producción de metano.** Un esquema simplificado de la metanogénesis. En **A** la energía de la reacción entre H_2 y CO_2 proporciona energía a la extrusión de protones (H^+) a través de la membrana celular. Un enzima, hidrogenasa (Hdr) cataliza la reducción simultánea de ferredoxina (Fd) y un enlace disulfuro (-S-S-), utilizando dos electrones del H_2 . La ferredoxina, a su vez, reduce el CO_2 , en último término, a un grupo metilo ($-CH_3$) enlazado a un cofactor designado como R. El grupo metilo es transferido después a un segundo cofactor (R'), y este paso libera la energía suficiente para bombear dos H^+ (o Na^+) a través de la membrana. En la fase final, el grupo $-CH_3$ es reducido a metano (CH_4) por el grupo HS-. Globalmente, parte de la energía liberada por la formación de metano (CH_4) a partir de H_2 y CO_2 se conserva como un gradiente de H^+ (o Na^+) a través de la membrana celular. En **B** el gradiente de H^+ es usado directamente a través de dos proteínas de membrana distintas para impulsar el metabolismo del carbono y energético. La hidrogenasa convertidora de energía (*Ech*) reduce directamente la ferredoxina (Fd), que de nuevo pasa sus electrones al CO_2 para formar un grupo metilo ($-CH_3$), que reacciona con CO para formar acetil CoA, que es el eje del metabolismo. Asimismo, el flujo de H^+ mediante la ATP sintasa anima la síntesis de ATP, y con ello el metabolismo energético.

Consideremos una célula permeable, situada en un gradiente natural de protones. Recuerde el lector que ahora estamos en la era de los genes y las proteínas, que a su vez son el producto de la selección natural que actúa sobre las protocélulas. Nuestra célula permeable puede usar el flujo continuo de protones para impulsar el metabolismo del carbono, mediante la *Ech*, la hidrogenasa convertidora de energía que comentamos anteriormente. Esta proteína permite que la célula haga reaccionar el H_2 con el CO_2 para formar acetil CoA, y de ahí en adelante todas las piezas fundamentales de la vida. También puede usar el gradiente de protones para impulsar la síntesis de ATP, utilizando la ATP sintasa. Y desde luego puede emplear ATP para polimerizar aminoácidos y nucleótidos para producir nuevas proteínas, RNA y DNA, y en último término copias de sí misma. Es importante que nuestra célula permeable no tiene necesidad de gastar energía en bombear protones, de modo que crecerá bien, incluso suponiendo enzimas primitivos ineficientes que todavía no han sido ajustados por miles de millones de años de evolución.

Pero dichas células permeables también están fijadas directamente donde se encuentran, totalmente dependientes del flujo hidrotermal e incapaces de sobrevivir en ningún otro lugar. Cuando dicho flujo cesa o cambia a algún otro lugar, están condenadas. Peor aún: parecen hallarse en un estado que no evoluciona. No hay beneficio en mejorar las propiedades de la membrana; por el contrario, membranas menos permeables desploman rápidamente el gradiente de protones, pues ya no hay ninguna manera de librarse de los protones desde el interior de la célula. De modo que cualesquiera células variantes que produjeran una membrana impermeable más «moderna» serían eliminadas por la selección. A menos que aprendieran a bombear, desde luego; pero esto es igualmente problemático. Hemos visto que no tiene

sentido bombear protones a través de una membrana permeable. Nuestro estudio confirma que bombear no ofrece ningún beneficio, incluso si la permeabilidad de la membrana se reducen en unos escandalosos tres órdenes de magnitud.

Permítaseme que explique esto con más detalle. Una célula permeable en un gradiente de protones tiene mucha energía, suficiente para impulsar el metabolismo del carbono y el energético. Si por algún juego de manos evolutivo se coloca una bomba completamente funcional en la membrana, eso no ofrece ningún tipo de beneficio en términos de disponibilidad energética: la energía disponible permanece exactamente igual en su ausencia. Esto es porque bombear protones sobre una membrana permeable es inútil. Vuelven a salir directamente. Reduzcamos la permeabilidad de la membrana por un factor de 10, y probémoslo otra vez; el beneficio sigue siendo cero. Reduzcamos la permeabilidad por un factor de 100; todavía no hay beneficio. Reduzcamos la permeabilidad por un factor de 1.000; todavía no hay beneficio. ¿Por qué no? Hay un equilibrio de fuerzas. Reducir la permeabilidad de la membrana ayuda a bombear, pero también desploma el gradiente natural de protones, socavando el suministro de energía de la célula. Únicamente si grandes cantidades de bombas recubren una membrana casi impermeable (equivalente a la que hay en nuestras propias células) se obtiene algún beneficio del bombeo. Este es un problema grave. No hay fuerza impulsora selectiva para la evolución de las modernas membranas de lípidos o para las modernas bombas de protones. Sin una fuerza impulsora, no deberían evolucionar; pero, no obstante, existen. Así pues, ¿qué es lo que estamos pasando por alto?

He aquí un ejemplo de la serendipia de la ciencia. Bill Martin y yo estábamos considerando exactamente esta cuestión, y sopesamos el hecho de que los metanógenos usan una proteína denominada antiportador. Los metanógenos en cuestión bombean iones sodio (Na^+), no protones (H^+), pero también tienen unos cuantos problemas con los protones que se acumulan en su interior. El antiportador intercambia un Na^+ por un H^+ , como si se tratara de un torniquete estricto en dos direcciones, o puerta giratoria. Por cada Na^+ que pasa a la célula a través de un gradiente de concentración, se obliga a salir un H^+ . Es una bomba de protones impulsada por un gradiente de sodio. Pero los antiportadores son muy poco discriminatorios. No les importa en qué sentido funcionan. Si una célula bombeara H^+ en lugar de Na^+ , entonces el antiportador simplemente actuaría en sentido contrario. Por cada H^+ que entrara se provocaría la salida de un Na^+ . ¡Ajá! ¡De repente lo teníamos! Si

nuestra célula permeable situada en la fumarola hidrotermal alcalina produjera por evolución un antiportador Na^+/H^+ , ¡este actuaría como una bomba de Na^+ accionada por protones! ¡Por cada H^+ que entrara en la célula a través del antiportador, un Na^+ se vería obligado a salir! En teoría, el antiportador podría convertir un gradiente natural de protones en un gradiente bioquímico de sodio.

¿Y cómo ayudaría esto, exactamente? Debo indicar que esto es un experimento mental, basado en las propiedades conocidas de la proteína; pero por nuestros cálculos, podría suponer una diferencia sorprendente. En general, las membranas lipídicas son unos seis órdenes de magnitud menos permeables al Na^+ que al H^+ . De modo que una membrana que es muy permeable a los protones es muy impermeable al sodio. Si se extrae un protón mediante bombeo, este se dirigirá directamente a nosotros; si extraemos un sodio a través de la misma membrana, no saldrá con tanta rapidez. Esto significa que un antiportador puede ser impulsado por un gradiente natural de protones: por cada H^+ que entre, saldrá un Na^+ . Mientras la membrana sea permeable a los protones, como antes, el flujo de protones a través del antiportador seguirá sin cesar, impulsando la salida de Na^+ . Puesto que la membrana es menos permeable al Na^+ , es más probable que el Na^+ que salga se quede afuera; o, más específicamente, volverá a entrar en la célula a través de proteínas de membrana, en lugar de penetrar directamente a través de los lípidos. Y esto mejora el acoplamiento del ingreso de Na^+ al trabajo realizado.

Desde luego, esto sólo tiene alguna utilidad si las proteínas de membrana que impulsan el metabolismo del carbono y el energético (la *Ech* y la ATP sintasa) no pueden discriminar entre el Na^+ y el H^+ . Esto suena ridículo, pero por sorprendente que parezca puede que sea verdad. Resulta que algunos metanógenos tienen enzimas ATP sintasa que pueden ser accionados tanto por el H^+ como por el Na^+ , con una facilidad aproximadamente igual. Incluso el prosaico lenguaje de la química declara que son «promiscuos». La razón podría estar relacionada con la carga equivalente y los radios muy parecidos de ambos iones. Aunque el H^+ es mucho menor que el Na^+ , los protones rara vez se encuentran aislados. Cuando están disueltos, se unen al agua para formar H_3O^+ , que tiene un radio casi idéntico al del Na^+ . Otras proteínas de membrana, entre ellas la *Ech*, son también promiscuas para el H^+ y el Na^+ , presumiblemente por las mismas razones. En resumidas cuentas, bombear Na^+ no es en absoluto inútil. Cuando está accionado por gradientes naturales de protones, no hay esencialmente coste alguno en extrudir Na^+ ; y una vez que existe un gradiente de sodio, los iones de Na^+ tienen más probabilidades

de volver a penetrar en la célula a través de las proteínas de membrana como la *Ech* y la ATP sintasa que a través de los lípidos de la membrana. Ahora la membrana está mejor «acoplada», lo que significa que está mejor aislada, y por lo tanto tiene menos probabilidades de cortocircuitarse. Como resultado, ahora hay más iones disponibles para impulsar el metabolismo del carbono y el energético, y se obtiene un mejor rendimiento por cada ion bombeado hacia afuera.

Hay varias ramificaciones sorprendentes de este invento simple. Una es casi incidental: bombear sodio hacia afuera de la célula reduce la concentración de sodio en su interior. Sabemos que muchos enzimas fundamentales que se encuentran tanto en bacterias como en arqueos (los responsables de la transcripción y la traducción, por ejemplo) han sido optimizados por la selección para que operen a bajas concentraciones de Na^+ , a pesar de que es muy probable que evolucionaran en los océanos, donde la concentración de Na^+ parece haber sido elevada incluso hace 4.000 millones de años. La operación temprana de un antiportador podría explicar en potencia por qué todas las células están optimizadas para poco sodio, a pesar de haber evolucionado en un ambiente rico en sodio.^[10]

Y, lo que es más importante para nuestros fines inmediatos, el antiportador añade efectivamente un gradiente de Na^+ a un gradiente de H^+ existente. La célula todavía está impulsada por el gradiente natural de protones, de modo que todavía necesita membranas permeables a los protones; pero ahora también tiene un gradiente de Na^+ , que según nuestros cálculos proporciona a la célula un 60 % más de energía de la que tenía antes, cuando fiaba únicamente en los protones. Esto confiere a las células dos grandes ventajas. Primera, las células con un antiportador tienen más energía, y por lo tanto pueden crecer y multiplicarse más rápidamente que las células que carecen de él: una ventaja selectiva evidente. Segunda, las células pueden sobrevivir con gradientes de protones más pequeños. En nuestro estudio, las células con membranas permeables crecen bien con un gradiente de protones de unas 3 unidades de pH, lo que quiere decir que la concentración de protones de los océanos (alrededor de pH 7) es tres órdenes de magnitud mayor que la concentración de protones de fluidos alcalinos (alrededor de pH 10). Al aumentar la energía de un gradiente natural de protones, las células con un antiportador podrían sobrevivir con un gradiente de pH de menos de 2 unidades de pH, lo que les permitiría extenderse y colonizar áreas más extensas de la fumarola, o sistemas de fumarolas contiguos. Por lo tanto, las células con un antiportador tenderían a vencer en la competencia con otras

células, y también se extenderían y divergirían en las fumarolas. Pero debido a que todavía dependen totalmente del gradiente natural de protones, no podrían abandonar las fumarolas. Se necesitaba una fase más.

Esto nos lleva al punto crucial. Con un antiportador, las células podrían no ser capaces de abandonar la fumarola, pero ahora estarían preparadas para hacerlo. En el lenguaje del gremio, un antiportador es una «preadaptación»: un primer paso necesario que facilita un desarrollo evolutivo posterior. La razón es inesperada, o al menos lo fue para mí. Por primera vez, un antiportador favorece la evolución del bombeo activo. Mencioné que no hay ningún beneficio en bombear protones a través de una membrana permeable, porque salen de nuevo. Pero con un antiportador hay una ventaja. Cuando los protones son bombeados y extraídos, algunos de ellos retornan, no a través de los lípidos permeables, sino a través del antiportador, que extrude iones de Na^+ en su lugar. Puesto que la membrana está mejor aislada ante el Na^+ , una mayor cantidad de la energía que se había gastado extrayendo protones se conserva en forma de un gradiente de protones a través de la membrana. Para cada protón bombeado hacia el exterior, hay una probabilidad algo mayor de que permanezca en el exterior. Y esto significa que ahora hay una pequeña ventaja en bombear protones, mientras que antes no existía tal ventaja. El bombeo sólo sale a cuenta con un antiportador.

Eso no es todo. Una vez una bomba de protones ha aparecido por evolución, ahora hay, por primera vez, una ventaja en mejorar la membrana. Insisto en ello: en un gradiente natural de protones es estrictamente necesario tener una membrana permeable. Bombear protones a través de una membrana permeable no tiene ninguna utilidad. Un antiportador mejora la situación porque aumenta la energía disponible a partir de un gradiente natural de protones, pero no libra a la célula de su dependencia del gradiente natural. Pero en presencia de un antiportador, ahora sale a cuenta bombear protones, lo que significa que se tiene menos dependencia del gradiente natural. Y ahora (¡sólo ahora!) es mejor tener una membrana menos permeable. Hacer que la membrana sea algo menos permeable proporciona una ligera ventaja al bombeo. Mejorarla un poco más proporciona una ventaja algo mayor, y así sucesivamente, hasta llegar a la moderna membrana impermeable a los protones. Por primera vez, tenemos una fuerza selectiva impulsora y sostenida para la evolución *tanto* de las bombas de protones como de las modernas membranas de lípidos. En último término, las células pudieron cortar su conexión umbilical con los gradientes naturales de protones: finalmente eran libres de escapar de las fumarolas, y de subsistir en el mundo grande y vacío.

[11]

Este es un hermoso conjunto de limitaciones físicas. A diferencia de la filogenia, que puede decirnos muy poco con certeza, estas limitaciones físicas ponen orden en la posible sucesión de pasos evolutivos, empezando con una dependencia de los gradientes naturales de protones y terminando con células esencialmente modernas, que generan sus propios gradientes de protones a través de membranas impermeables (figura 19). Y mejor todavía: dichas limitaciones podrían explicar la profunda divergencia entre bacterias y arqueos. Ambos grupos generan ATP utilizando gradientes de protones a través de membranas, pero dichas membranas son fundamentalmente diferentes en los dos dominios, junto con otros rasgos que incluyen las propias bombas de las membranas, la pared celular y la replicación del DNA. Permítanme que me explique.

Por qué bacterias y arqueos son fundamentalmente diferentes

He aquí un breve resumen de la trama hasta ahora. En el capítulo anterior consideramos, desde un punto de vista energético, los posibles ambientes en la Tierra primitiva que eran propicios para el origen de la vida. Los redujimos a las fumarolas hidrotermales alcalinas, en las que un flujo constante de carbono y energía se combina con catalizadores minerales y compartimentación natural. Pero tales fumarolas se enfrentan a un problema: el flujo de carbono y energía les llega en forma de H_2 y CO_2 , que no reaccionan fácilmente entre sí. Vimos que los gradientes geoquímicos de protones a través de delgadas barreras semiconductoras en los poros de las fumarolas podrían descomponer potencialmente la barrera de energía a su reacción. Produciendo tioésteres reactivos como el metil tioacetato (funcionalmente equivalente al acetil CoA), los gradientes de protones podrían impulsar los orígenes del metabolismo del carbono y de la energía, conduciendo a la acumulación de moléculas orgánicas dentro de los poros de las fumarolas, al tiempo que facilitaban las reacciones de «deshidratación» que forman polímeros complejos, entre ellos el DNA, el RNA y las proteínas. Me mostré evasivo en detalles tales como de qué manera surgió el código genético, pero me concentré en el argumento conceptual de que estas condiciones pudieron haber producido teóricamente células rudimentarias con genes y proteínas. Las poblaciones de células estaban sometidas a selección natural perfectamente normal. Sugerí que el último antepasado común de bacterias y arqueos, LUCA, pudo haber sido el producto de la selección que actuaba sobre aquellas poblaciones de células sencillas que vivían en los

poros de las fumarolas hidrotermales alcalinas y que dependían de gradientes naturales de protones. La selección dio origen a proteínas complejas, entre ellas los ribosomas, la *Ech* y la ATP sintasa, todas las cuales se conservaron universalmente.

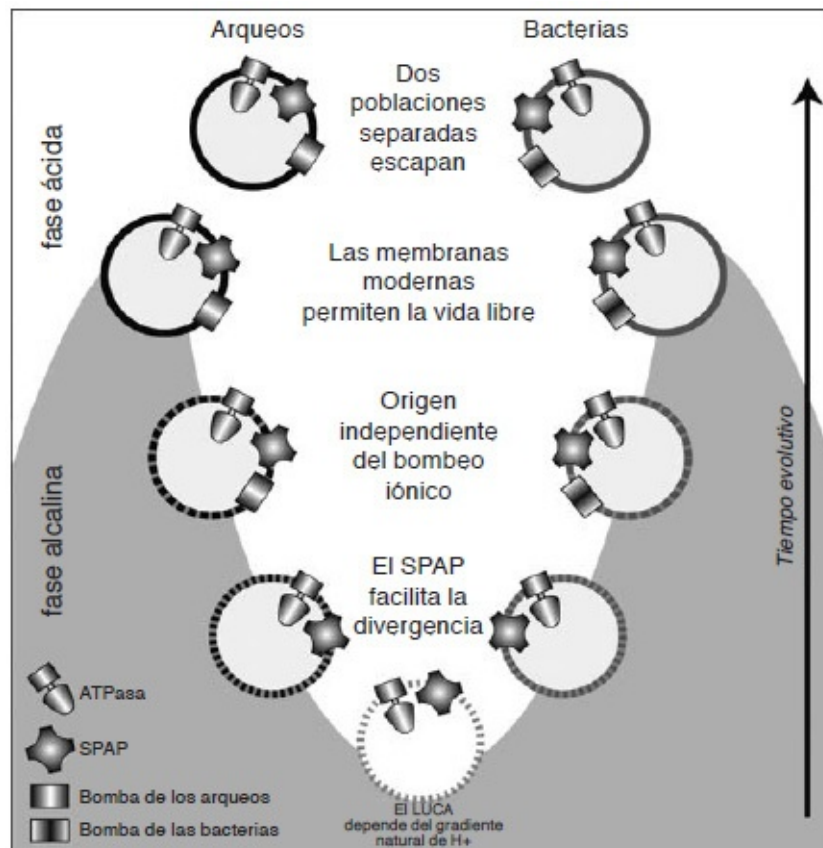


FIG. 19. **El origen de las bacterias y los arqueos.** Una situación hipotética posible para la divergencia de bacterias y arqueos, sobre la base de un modelo matemático de disponibilidad de energía en los gradientes naturales de protones. La figura muestra únicamente la ATP sintasa en aras de la simplicidad, pero el mismo principio es de aplicación a otras proteínas de membrana como la *Ech*. Un gradiente natural de H^+ en una fumarola puede facilitar energía a la síntesis de ATP mientras la membrana sea permeable (abajo), pero no hay beneficio en mejorar la membrana, pues esto deshace el gradiente natural. Un antiportador de sodio-protón (SPAP) añade un gradiente bioquímico de sodio al gradiente geoquímico de protones, lo que permite la supervivencia en gradientes de H^+ menores, facilitando así la dispersión y divergencia de poblaciones en la fumarola. La energía adicional proporcionada por el SPAP significa que bombear H^+ supone un beneficio por primera vez. Con una bomba, hay un beneficio en reducir la permeabilidad de la membrana para los H^+ . Cuando la permeabilidad a los H^+ de la membrana se acerca a los valores modernos, las células se hacen finalmente independientes de los gradientes naturales, y pueden abandonar la fumarola. En la figura, bacterias y arqueos escapan de la fumarola de manera independiente.

En principio, el LUCA pudo haber accionado todo su metabolismo del carbono y energético con gradientes naturales de protones, a través de la ATP sintasa y de la *Ech*, pero para hacerlo necesitaba membranas celulares muy permeables. No pudo haber desarrollado por evolución membranas impermeables «modernas» equivalentes a las de bacterias o arqueos, porque

esto hubiera desplomado los gradientes naturales de protones. Pero un antiportador habría ayudado, al convertir los gradientes naturales de protones en gradientes bioquímicos de sodio, aumentando la energía disponible y de esta manera permitiendo que las células sobrevivieran en gradientes menores. Esto habría permitido a las células extenderse y colonizar regiones de las fumarolas previamente insostenibles, y a la vez facilitar la divergencia de poblaciones. Ser capaces de sobrevivir bajo un amplio abanico de condiciones podría haber permitido incluso a las células «infectar» sistemas de fumarolas contiguos, y expandirse ampliamente en potencia por todo el fondo marino de la Tierra primitiva, gran parte del cual pudo haber sido propenso a la serpentización.

Pero un antiportador también confería una ventaja al bombeo, por primera vez. Finalmente llegamos a estas extrañas diferencias en la ruta del acetil CoA en metanógenos y acetógenos. Dichas diferencias sugieren que el bombeo activo surgió de manera independiente en dos poblaciones distintas, que habían divergido de una población ancestral común con ayuda de un antiportador. Recuerde el lector que los metanógenos son arqueos, mientras que los acetógenos son bacterias: representativos de los dos grandes dominios de procariotas, las ramas más profundas del «árbol de la vida». Hemos señalado que bacterias y arqueos son similares en su transcripción y traducción, ribosomas, síntesis de proteínas, etc., pero que difieren en otros aspectos fundamentales, entre ellos la composición de la membrana celular. También mencioné que difieren en detalles de la ruta del acetil CoA, al tiempo que afirmaba que esta ruta, no obstante, es ancestral. Las semejanzas y las diferencias son reveladoras.

Al igual que los metanógenos, los acetógenos hacen reaccionar H_2 con CO_2 para formar acetil CoA, a través de una serie de pasos análogos. Ambos grupos utilizan un truco ingenioso conocido como bifurcación de electrones en el bombeo energético. La bifurcación de electrones la descubrieron recientemente el distinguido microbiólogo Rolf Thauer y sus colegas en Alemania, en lo que puede ser el mayor descubrimiento en bioenergética de las últimas décadas. Thauer se ha jubilado ahora formalmente, pero sus hallazgos fueron la culminación de décadas pasadas dándole vueltas a la energética de microbios raros, que siguen creciendo cuando los cálculos estequiométricos dicen que no deberían hacerlo. La evolución, como ocurre tantas veces, es mucho más ingeniosa que nosotros. En esencia, la bifurcación de electrones supone un préstamo de energía a corto plazo, que se hace con la promesa de una amortización inmediata. Como ya hemos señalado, la

reacción de H_2 con CO_2 es exergónica en su conjunto (libera energía), pero los primeros pasos son endergónicos (requieren una entrada de energía). La bifurcación de electrones se las ingenia para usar parte de la energía que se libera en los últimos pasos, exergónicos, de la reducción de CO_2 para pagar los primeros pasos difíciles.^[12] Puesto que en los últimos pasos se libera más energía de la que se necesita invertir en los primeros pasos, puede conservarse algo de energía como gradiente de protones a través de una membrana (figura 18). En su conjunto, la energía liberada por la reacción de H_2 y CO_2 impulsa la extrusión de electrones a través de una membrana.

Lo enigmático es que el «cableado» de la bifurcación de electrones difiere en metanógenos y acetógenos. Ambos dependen de proteínas con hierro-níquel-azufre bastante similares; pero el mecanismo exacto difiere, como lo hacen muchas de las proteínas necesarias. Al igual que los metanógenos, los acetógenos conservan la energía liberada por la reacción de H_2 y CO_2 como un gradiente de H^+ o Na^+ a través de una membrana. En ambos casos, el gradiente se utiliza para accionar el metabolismo del carbono y el energético. Al igual que los metanógenos, los acetógenos poseen una ATP sintasa y una *Ech*. Sin embargo, a diferencia de los metanógenos, los acetógenos no emplean la *Ech* para impulsar directamente el metabolismo del carbono. Por el contrario, algunos de ellos lo utilizan al revés, como una bomba de H^+ o Na^+ . Y la ruta exacta que utilizan para impulsar el metabolismo del carbono es muy diferente. Dichas diferencias parecen ser fundamentales, hasta el punto que algunos expertos creen que las semejanzas son el producto de evolución convergente o de transferencia génica lateral, más que de un abolengo común.

Pero las semejanzas y diferencias empiezan a tener sentido si suponemos que el LUCA dependía efectivamente de gradientes naturales de protones. Si fue así, la clave para el bombeo pudo residir en la dirección del flujo de protones a través de la *Ech*: si el flujo natural de protones hacia el interior de la célula impulsa la fijación de carbono, o si el flujo se invierte, y ahora la proteína actúa como una bomba de membrana, bombeando protones hacia afuera de la célula (figura 20). En la población ancestral, sugiero que el flujo de entrada normal a través de la *Ech* se utilizaba para reducir la ferredoxina, lo que a su vez accionaba la reducción de CO_2 . Después, dos poblaciones separadas inventaron el bombeo de manera independiente. Una población, que a la larga se convirtió en los acetógenos, invirtió la dirección de la *Ech*, que ahora oxidaba la ferredoxina y utilizaba la energía liberada para bombear protones hacia afuera de la célula. Esto está bien y es sencillo, pero creó un

problema inmediato. La ferredoxina que previamente se utilizaba para reducir carbono ahora se usa para bombear protones. Los acetógenos tenían que encontrar una nueva manera de reducir el carbono que no se basara en la ferredoxina. Sus antepasados encontraron una manera: el ingenioso truco de la bifurcación de electrones, que les permitió reducir indirectamente el CO_2 . Puede decirse que la bioquímica básica de los acetógenos se sigue a partir de esta premisa simple: la dirección del flujo de protones a través de la *Ech* se invirtió, lo que confirió a los acetógenos una bomba funcional, pero dejándoles un conjunto específico de problemas a resolver.

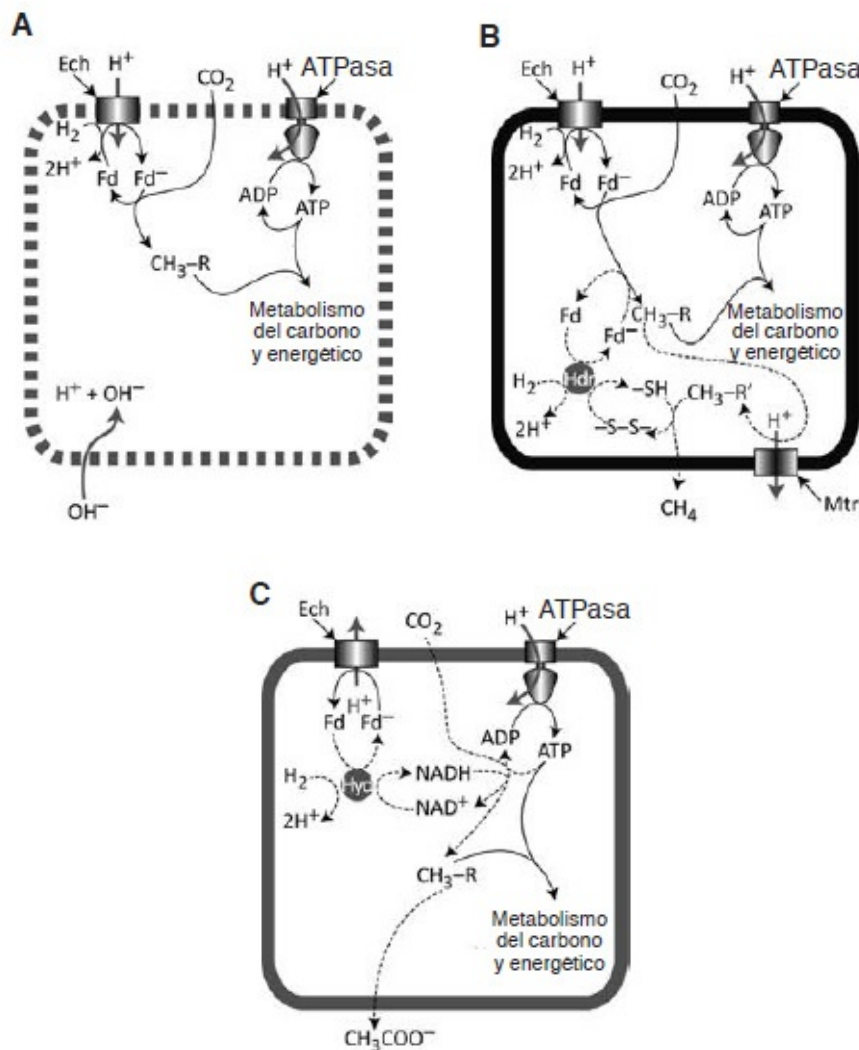


FIG. 20. **Posible evolución del bombeo activo.** Orígenes hipotéticos del bombeo en bacterias y arqueos, basados en la dirección del flujo de H^+ a través de la proteína de membrana *Ech*. **A** Estado ancestral, en el que los gradientes naturales de protones impulsan el metabolismo del carbono y energético a través de la *Ech* y de la ATP sintasa (ATPasa). Esto sólo puede funcionar mientras la membrana sea permeable a los protones. **B** Metanógenos (que se postula que son los arqueos ancestrales). Estas células continúan utilizando *Ech* y la ATPasa para impulsar el metabolismo del carbono y energético, pero con las membranas impermeables a los H^+ ya no podían basarse en los gradientes naturales de protones. Tuvieron que «inventar» una nueva ruta bioquímica y una nueva bomba (metil transferasa, Mtr) para generar su propio gradiente de H^+ (o de Na^+ ; líneas discontinuas).

Adviértase que este panel es equivalente a la combinación de las figuras 18 A y B. C Acetógenos (que se postula que son las bacterias ancestrales). Aquí la dirección del flujo de H^+ a través de la *Ech* se invierte, y recibe la energía de la oxidación de la ferredoxina. Los acetógenos no necesitaron «inventar» una bomba, pero tuvieron que encontrar una nueva manera de reducir el CO_2 a sustancias orgánicas; esto se hace utilizando NADH y ATP (líneas discontinuas). Esta situación hipotética que se propone podría explicar tanto las semejanzas como las diferencias en la ruta del acetyl CoA entre metanógenos y acetógenos.

La segunda población, que se convirtió en los metanógenos, encontró una manera alternativa. Al igual que sus antepasados, continuaron usando gradientes de protones para reducir la ferredoxina, y después emplearon la ferredoxina reducida para fijar carbono. Pero entonces tuvieron que «inventar» una bomba a partir de cero. Bueno, no totalmente a partir de cero; pudieron haber cambiado la función de una proteína existente. Parece que modificaron un antiportador para que se convirtiera en una bomba directa. Esto no es algo intrínsecamente difícil de hacer, pero originó un problema diferente: ¿cómo suministrar energía a la bomba? Los metanógenos dieron con una forma diferente de bifurcación de electrones, utilizando algunas de las mismas proteínas que los acetógenos, pero enganchadas de manera muy distinta, pues sus propias necesidades eran distintas y estaban conectadas a una bomba diferente. Se puede decir que el metabolismo del carbono y el energético de cada uno de dichos dominios surgen de la dirección del flujo de carbono a través de la *Ech*. Es una elección binaria, y metanógenos y acetógenos tomaron decisiones diferentes (figura 20).

Una vez cada grupo tuvo bombas activas, finalmente hubo una ventaja en mejorar la membrana. Para todos los pasos hasta ahora, nunca había habido ningún beneficio en desarrollar una membrana «moderna», repleta de fosfolípidos: esto hubiera sido activamente perjudicial. Pero tan pronto como las células tuvieron antiportadores y bombas iónicas, ahora existía un beneficio en incorporar grupos con la cabeza de glicerol en los lípidos de la membrana. Y los dos dominios parecen haberlo hecho de manera independiente, con los arqueos empleando un esteroisómero del glicerol y las bacterias utilizando su imagen especular (véase el capítulo 2).

Ahora las células habían desarrollado bombas iónicas modernas y membranas activas, y finalmente tenían libertad de abandonar las fumarolas, y de huir a los océanos abiertos. A partir de un antepasado común que vivía de los gradientes de protones en las fumarolas, las primeras células vivas, bacterias y arqueos, surgieron de forma independiente. No es sorprendente que bacterias y arqueos hubieran aparecido con paredes celulares distintas para protegerlos de estos nuevos impactos, ni que hubieran «inventado» de

manera independiente la replicación del DNA. Las bacterias fijan su DNA a la membrana celular durante la división celular, en un lugar denominado replicón; la fijación permite que cada célula hija reciba una copia del genoma. La maquinaria molecular necesaria para fijar el DNA a la membrana, y muchos detalles de la replicación del DNA, han de depender, al menos en parte, de la mecánica de dicha fijación. El hecho de que las membranas celulares evolucionaran de manera independiente empieza a explicar por qué la replicación del DNA ha de ser tan diferente en bacterias y arqueos. Gran parte de lo mismo es de aplicación a las paredes celulares, cuyos componentes, en su totalidad, han de ser exportados desde el interior de la célula a través de poros específicos de la membrana; de ahí que la síntesis de la pared celular dependa de las propiedades de la membrana, y *tengan* que diferir en bacterias y arqueos.

Y de este modo nos acercamos al final. Mientras que la bioenergética no predice a partir de primeros principios que tenga que haber diferencias fundamentales entre bacterias y arqueos, estas consideraciones sí que explican cómo y por qué pudieron haber surgido en primer lugar. Las profundas diferencias entre los dominios procariotas no tuvieron nada que ver con la adaptación a ambientes extremos, como temperaturas elevadas, sino más bien con la divergencia de células con membranas que estuvieron obligadas a permanecer permeables por razones bioenergéticas. Aunque la divergencia de arqueos y bacterias puede no ser predecible a partir de primeros principios, el hecho de que ambos grupos sean quimiosmóticos (dependientes de gradientes de protones a través de membranas) sí que se sigue a partir de los principios físicos discutidos en los dos últimos capítulos. El ambiente más capaz, desde el punto de vista realista, de dar origen a la vida, ya fuera aquí o en cualquier otro lugar del universo, es el de las fumarolas hidrotermales alcalinas. Tales fumarolas constriñen a las células a hacer uso de gradientes naturales de protones, y en último término a generar sus propios gradientes. En este contexto no es ningún misterio que todas las células aquí en la Tierra tengan que ser quimiosmóticas. Yo también esperarí que las células en todo el universo sean quimiosmóticas. Y esto significa que se enfrentarían exactamente al mismo problema al que se enfrenta la vida en la Tierra. En la parte siguiente, veremos por qué este requisito universal de energía de los protones predice que la vida compleja será rara en el universo.

PARTE III

COMPLEJIDAD

El origen de las células complejas



Hay una frase famosa, que Orson Welles decía en *El tercer hombre*, el *film noir* de la década de 1940: «En Italia, durante treinta años bajo los Borgia, tuvieron guerra, terror, asesinato y matanzas, pero produjeron Miguel Ángel, Leonardo da Vinci y el Renacimiento. En Suiza, tuvieron amor fraterno, tuvieron quinientos años de democracia y paz; ¿y qué fue lo que produjeron? El reloj de cuco». Parece que fue el propio Welles quien escribió esta frase. Según dicen, el gobierno suizo le envió una carta enojada, en la que se decía «No hacemos relojes de cuco». No tengo nada contra los suizos (ni contra Orson Welles); cuento esta anécdota sólo porque, en mi opinión, es un eco de la evolución. Desde que surgieron las primeras células eucariotas complejas, hace entre 1.500 y 2.000 millones de años, hemos tenido guerra, terror, asesinato y matanzas; la naturaleza, roja en dientes y garras. Pero en los eones precedentes, tuvimos 2.000 millones de años de paz y simbiosis, amor bacteriano (y no sólo amor), ¿y en qué acabó esta infinidad de procariotas? Ciertamente, en nada tan grande o complejo externamente como un reloj de cuco. En el reino de la complejidad morfológica, ni bacterias ni arqueos pueden empezar a compararse ni siquiera con los eucariotas unicelulares.

Vale la pena insistir en este punto. Los dos grandes dominios de los procariotas, las bacterias y los arqueos, tienen una versatilidad genética y bioquímica extraordinaria. En su metabolismo, dejan en mal lugar a los eucariotas: una única bacteria puede tener una mayor versatilidad metabólica que todo el dominio eucariota. Pero, por alguna razón, ni las bacterias ni los arqueos dieron nunca origen *directamente* a una complejidad estructural que se acerque siquiera a la escala de los eucariotas. En su volumen celular, los procariotas son típicamente unas 15.000 veces más pequeños que los eucariotas (aunque existen algunas excepciones reveladoras, que trataremos en su momento). Aunque existe alguna superposición en el tamaño del

genoma, los mayores genomas bacterianos conocidos contienen unas 12 megabases de DNA. En comparación, los humanos tenemos unas 3.000 megabases, y algunos genomas eucariotas llegan hasta las 100.000 megabases o más. Lo que resulta todavía más convincente es que bacterias y arqueos apenas han cambiado en 4.000 millones de años de evolución. Durante este tiempo ha habido trastornos ambientales generalizados. El aumento de oxígeno en el aire y los océanos transformó las oportunidades ambientales, pero las bacterias permanecieron inalteradas. Las glaciaciones a una escala global (los episodios de Tierra bola de nieve) tuvieron que haber empujado a los ecosistemas al borde del colapso, pero las bacterias permanecieron sin cambios. La explosión del Cámbrico hizo aparecer a los animales como por arte de magia: nuevos pastos para que las bacterias los explotaran. A través de nuestro prisma humano, tendemos a ver a las bacterias principalmente como patógenos, aunque los agentes de enfermedades son una simple punta de la diversidad de los procariotas. Pero a través de todos estos cambios, las bacterias permanecieron resueltamente bacterianas. Nunca dieron origen a algo tan grande y complejo como una mosca. Nada es más conservador que una bacteria.

En el capítulo 1 afirmé que estos hechos se explican mejor en términos de una limitación estructural. Hay algo en la estructura física de los eucariotas que es fundamentalmente diferente tanto de las bacterias como de los arqueos. Superar esta limitación estructural permitió solamente a los eucariotas explorar el ámbito de la variación morfológica. En el más amplio de los términos, los procariotas exploraron las posibilidades del metabolismo, y encontraron soluciones ingeniosas a los retos químicos más arcanos, mientras que los eucariotas volvieron la espalda a esta ingeniosidad química, y en cambio exploraron el potencial sin explotar del tamaño más grande y de una mayor complejidad estructural.

No hay nada radical acerca de la idea de limitaciones estructurales, pero desde luego no existe un consenso sobre qué podían ser dichas limitaciones. Se han propuesto muchas ideas, desde la pérdida catastrófica de la pared celular hasta la novedad de los cromosomas rectos. La pérdida de la pared celular puede ser una catástrofe, pues sin este andamiaje externo rígido, las células se hinchan fácilmente y explotan. Sin embargo, al mismo tiempo una camisa de fuerza impide que las células cambien físicamente su forma, que se arrastren y absorban otras células mediante fagocitosis. Por ello, una rara y exitosa pérdida de la pared celular pudo haber permitido la evolución de la fagocitosis, una innovación que Tom Cavalier-Smith, un biólogo de Oxford,

hace tiempo que afirma que fue clave para la evolución de los eucariotas. Es cierto que la pérdida de la pared celular es necesaria para la fagocitosis, pero muchas bacterias pierden su pared celular y a menudo ello no es en absoluto catastrófico; las llamadas bacterias de forma L se las arreglan perfectamente bien sin una pared celular, pero no muestran señal alguna de evolucionar hacia fagocitos dinámicos. Y unos cuantos arqueos carecen totalmente de pared celular, pero asimismo tampoco se convierten en fagocitos. Afirmar que la engorrosa pared celular es la limitación que impidió a bacterias y arqueos alcanzar evolutivamente una mayor complejidad apenas soporta el análisis si muchas bacterias y arqueos pierden su pared celular pero no se tornan más complejos, mientras que muchos eucariotas, incluidas las plantas y los hongos, poseen una pared celular (aunque diferentes de las paredes de los procariotas) pero no obstante son mucho más complejos que los procariotas. Un ejemplo revelador es el de las algas eucariotas comparadas con las cianobacterias: ambas tienen estilos de vida similares, al vivir a base de la fotosíntesis, y ambas poseen paredes celulares; pero los genomas algales son típicamente varios órdenes de magnitud mayores, y abarcan un volumen celular y una complejidad estructural mucho mayores.

Los cromosomas rectos adolecen de un problema similar. Los cromosomas de los procariotas suelen ser circulares, y la replicación del DNA se inicia en un punto concreto de dicho anillo (el replicón). Sin embargo, la replicación del DNA suele ser más lenta que la división celular, y una célula no puede terminar de dividirse en dos hasta que ha terminado de copiar su DNA. Esto significa que un único replicón limita el tamaño máximo de un cromosoma bacteriano, porque las células con cromosomas más pequeños tenderán a replicarse más deprisa que las células con un cromosoma mayor. Si una célula pierde algún gen innecesario, puede dividirse más rápidamente. Con el tiempo, las bacterias con cromosomas menores tenderán a dominar, especialmente si pueden recuperar algunos de los genes que perdieron previamente, pero que ahora se necesitan de nuevo, mediante transferencia génica lateral. En contraste, los eucariotas tienen típicamente varios cromosomas rectos, cada uno de los cuales posee múltiples replicones. Esto significa que la replicación del DNA opera en paralelo en los eucariotas, pero en serie en las bacterias. Pero aquí, de nuevo, esta limitación no acaba de explicar por qué los procariotas no pudieron desarrollar por evolución múltiples cromosomas rectos; de hecho, algunas bacterias y arqueos resultan tener cromosomas rectos y «procesamiento en paralelo», pero incluso así no

han expandido el tamaño de su genoma como lo han hecho los eucariotas. Algo más debe detenerlos.

Prácticamente todas las limitaciones estructurales que se han postulado para explicar por qué las bacterias siguen sin dar origen a la complejidad de los eucariotas adolecen exactamente del mismo problema: hay muchas excepciones a cada «regla» supuesta. Como el célebre biólogo evolutivo John Maynard Smith acostumbraba a decir, con una cortesía aplastante, estas explicaciones, simplemente, no sirven.

Así pues, ¿qué servirá? Hemos visto que la filogenia no ofrece una respuesta fácil. El último antepasado común de los eucariotas era una célula compleja que ya poseía cromosomas rectos, un núcleo rodeado por una membrana, mitocondrias, varios «orgánulos» especializados y otras estructuras de membrana, un citoesqueleto dinámico y características como el sexo. Era reconocible como una célula eucariota «moderna». Ninguno de estos rasgos existe en las bacterias en nada que se parezca al estado eucariota. Este «horizonte de eventos» filogenético significa que la evolución de los rasgos de los eucariotas no puede hacerse remontar hacia atrás en el tiempo más allá del último antepasado eucariota común. Es como si todos y cada uno de los inventos de la sociedad moderna (casas, higiene, carreteras, división del trabajo, agricultura, tribunales de justicia, ejércitos, universidades, gobiernos, cualquier otra cosa), todos estos inventos pudieran hacerse remontar hasta la Roma antigua; pero que antes de Roma no hubiera nada más que primitivas sociedades de cazadores-recolectores. Que no hubiera restos de la antigua Grecia, de China, Egipto, el Levante, Persia o cualquier otra civilización; sólo restos abundantes de cazadores-recolectores en cualquier lugar que consideráramos. Aquí está el meollo. Imagine el lector que los expertos han pasado décadas escudriñando la arqueología del mundo para desenterrar los restos de las primeras ciudades, de civilizaciones que fueran anteriores a los romanos, y que pudieran ofrecer algún atisbo de cómo se construyó Roma. Que se descubrieran cientos de ejemplos, pero cada uno, al ser estudiado detenidamente, resultara ser de fecha posterior a Roma. Que todas estas ciudades aparentemente antiguas y primitivas hubieran sido realmente fundadas en las «épocas oscuras» por progenitores que podían hacer remontar sus propios antepasados a la Roma antigua. Efectivamente, todos los caminos conducen a Roma, y Roma fue construida realmente en un día.

Esto puede parecer una fantasía absurda, pero se acerca a la situación con la que nos enfrentamos en biología en este momento. Realmente, no existen

«civilizaciones» intermedias entre las bacterias y los eucariotas. Las pocas que se hacen pasar por intermedias (los «arqueozoos» que comentamos en el capítulo 1) fueron en tiempos más gloriosas, como la carcasa de Bizancio a medida que el imperio se fue encogiendo y acabó dentro de los muros de la ciudad en sus últimos siglos. ¿Cómo podemos entender mínimamente esta escandalosa situación? La filogenia, en efecto, ofrecía una pista, una pista que necesariamente evitaba los estudios de genes concretos, pero que ha sido desenmascarada en la era moderna de comparación de genomas enteros.

El origen quimérico de la complejidad

El problema de reconstruir la evolución a partir de un único gen (incluso de uno tan conservado como el gen del RNA ribosómico, que es el que se usa generalmente) es que, por definición, un único gen produce un árbol ramificado. Un único gen no puede tener dos historias distintas en el mismo organismo: no puede ser quimérico.^[1] En un mundo ideal (para los filogenistas), cada gen produciría un árbol similar, reflejo de una historia compartida, pero ya hemos visto que esto rara vez ocurre en el pasado evolutivo profundo. El enfoque usual es recurrir a los pocos genes que sí que comparten una historia (literalmente unas pocas docenas, todo lo más) y afirmar que este es el «único árbol filogenético verdadero». Si este fuera el caso, entonces los eucariotas estarían estrechamente emparentados con los arqueos. Este es el árbol de la vida estándar de «manual» (figura 15). Es objeto de discusión la manera precisa en que los eucariotas están emparentados con los arqueos (métodos y genes diferentes dan respuestas diferentes), pero durante mucho tiempo se afirmó que los eucariotas eran un grupo «hermano» de los arqueos. Me gusta mostrar este árbol de la vida estándar cuando doy conferencias. La longitud de las ramas indica distancia genética. Es evidente que hay tanta variación génica entre bacterias y arqueos como la hay en los eucariotas; así pues, ¿qué ocurrió en esta larga rama que separa a los arqueos de los eucariotas? En este árbol no hay ni el menor asomo de una pista.

Sin embargo, si tomamos genomas enteros, surge un patrón completamente diferente. Muchos genes eucariotas carecen de ningún equivalente en las bacterias o los arqueos, aunque esta proporción se va reduciendo a medida que los métodos se hacen más potentes. Estos genes únicos son conocidos como genes de «rúbrica» eucariota. Pero incluso por métodos estándar, aproximadamente un tercio de genes eucariotas sí que

tienen equivalentes en los procariotas. Dichos genes han de compartir un antepasado común con sus primos procariotas; se dice que son homólogos. He aquí lo que es interesante. Diferentes genes en el mismo organismo eucariota no comparten el mismo antepasado. Alrededor de las tres cuartas partes de los genes eucariotas que tienen homólogos procariotas tienen aparentemente un abolengo bacteriano, mientras que la cuarta parte restante parece derivar de arqueos. Esto ocurre en los humanos, pero no somos los únicos. Las levaduras son notablemente similares; también lo son las moscas del vinagre, los erizos de mar y las cigarras. Al nivel de nuestro genoma, parece que *todos* los eucariotas son quimeras monstruosas.

Hasta aquí esto es indiscutible. Lo que ello significa es discutido agriamente. Los genes de «rúbrica» eucariota, por ejemplo, no comparten semejanzas en las secuencias con los genes procariotas. ¿Por qué no? Bueno, podrían ser antiguos, remontándose hasta el origen de la vida, lo que podríamos llamar la hipótesis del eucariota venerable. Dichos genes divergieron de un antepasado común hace tanto tiempo que cualquier parecido se ha perdido en las brumas del tiempo. Si este fuera el caso, entonces los eucariotas tuvieron que haber adquirido varios genes procariotas en fecha mucho más reciente, por ejemplo cuando adquirieron las mitocondrias.

Esta idea antigua y vieja conserva un atractivo emocional para aquellos que veneran a los eucariotas. Las emociones y la personalidad desempeñan un papel sorprendentemente grande en ciencia. Algunos investigadores defienden de manera natural la idea de cambios catastróficos abruptos, mientras que otros prefieren poner énfasis en las modificaciones pequeñas y continuas: la evolución mediante sacudidas frente a la evolución mediante arrastre, según un viejo dicho. Ambas ocurren. En el caso de los eucariotas, el problema parece ser un caso de dignidad antropocéntrica, Somos eucariotas, y ofende a nuestra dignidad vernos a nosotros mismos como mestizos genéticos que justo acabamos de llegar. A algunos científicos les gusta considerar que los eucariotas descienden de la base misma del árbol de la vida, por razones que yo creo que son básicamente emocionales. Es difícil demostrar que esta hipótesis es errónea; pero, si es cierta, ¿por qué les llevó a los eucariotas tanto tiempo «despegar», hacerse grandes y complejos? El retraso fue de 2.500 millones de años. ¿Por qué no vemos trazas de eucariotas antiguos en el registro fósil (a pesar de ver abundantes procariotas)? Y si los eucariotas tuvieron éxito durante tanto tiempo, ¿por qué no hay eucariotas primitivos supervivientes de este período extendido antes de la adquisición de las

mitocondrias? Hemos visto que no hay razones para suponer que se extinguieron debido a competencia, pues la existencia de los arqueozoos (véase el capítulo 1) demuestra que eucariotas morfológicamente sencillos pueden sobrevivir posiblemente durante cientos de millones de años junto a bacterias y eucariotas más complejos.

Una explicación alternativa para los genes de rúbrica eucariota es simplemente que evolucionaron más deprisa que los demás genes, y de ahí que perdieran cualquier semejanza de secuencia previa. ¿Por qué habrían de evolucionar mucho más deprisa? Lo harían si hubieran sido seleccionados para funciones diferentes de las de sus antepasados procariotas. A mí esto me parece totalmente razonable. Sabemos que los eucariotas poseen gran cantidad de familias de genes, en las que docenas de genes duplicados se especializan para realizar tareas diferentes. Puesto que los eucariotas exploraron un reino morfológico que está vedado a los procariotas, por la razón que sea, apenas resulta sorprendente que sus genes se hayan adaptado a desempeñar tareas completamente nuevas, perdiendo su antigua semejanza con sus antepasados procariotas. La predicción es que dichos genes tienen en realidad antepasados entre los genes bacterianos o arqueanos, pero que la adaptación a nuevas tareas suprimió su historia previa. Más adelante razonaré que este es realmente el caso. Por ahora, indiquemos simplemente que la existencia de genes de «rúbrica» eucariota no excluye la posibilidad de que la célula eucariota sea fundamentalmente quimérica: el producto de algún tipo de fusión entre procariotas.

Así pues, ¿qué ocurre con los genes eucariotas que sí que tienen homólogos procariotas identificables? ¿Por qué algunos de ellos proceden de bacterias y otros de arqueos? Evidentemente, esto es del todo consistente con un origen quimérico. La pregunta real se refiere al número de fuentes. Tomemos los genes «bacterianos» en los eucariotas. Mediante la comparación de genomas enteros de eucariotas con bacterias, el filogenista pionero James McInerney ha demostrado que los genes bacterianos en los eucariotas están asociados con muchos grupos bacterianos diferentes. Cuando se los ilustra en un árbol filogenético, «surgen» de grupos diferentes. De ninguna manera todos los genes bacterianos que se encuentran en los eucariotas surgen de un único grupo de bacterias modernas como las α -proteobacterias, como cabría suponer si todos derivaran de los antepasados bacterianos de las mitocondrias. Más bien lo contrario: al menos 25 grupos diferentes de bacterias modernas parecen haber aportado genes a los eucariotas. Prácticamente lo mismo ocurre con los arqueos, aunque parece que los grupos de arqueos que aportaron

genes fueron en menor número. Lo que es más curioso es que todos estos genes bacterianos y arqueanos surgen juntos del árbol eucariota, tal como ha demostrado Bill Martin (figura 21). Es evidente que fueron adquiridos por los eucariotas muy temprano en la evolución, y que desde entonces han compartido una historia común. Esto descarta un flujo constante de transferencia génica lateral a lo largo de todo el decurso de la historia de los eucariotas. Algo extraño parece haber ocurrido en el origen mismo de los eucariotas. Parece como si los primeros eucariotas adquirieran miles de genes de los procariotas, pero después cesaran de efectuar ningún negocio con los genes procariotas. La explicación más simple para esta imagen no es la transferencia génica lateral al estilo bacteriano, sino la endosimbiosis al estilo eucariota.

A juzgar por las apariencias, pudo haber habido muchas endosimbiosis, tal como de hecho predice la teoría de la endosimbiosis en serie. Pero apenas es creíble que pudiera haber habido 25 tipos de bacterias distintos y 7 u 8 de arqueos, contribuyendo todos a una orgía temprana de endosimbiosis, un festival celular del amor; y después nada durante el resto de la historia de los eucariotas. Pero, si no fue esto, entonces, ¿qué otra cosa puede explicar este patrón? Hay una explicación muy simple: transferencia génica lateral. No me estoy contradiciendo. Pudo haber habido una endosimbiosis simple en el origen de los eucariotas, y después casi ningún otro intercambio de genes entre bacterias y eucariotas; pero gran cantidad de transferencia génica lateral entre varios grupos de bacterias a lo largo de todo el período. ¿Por qué habrían de conectarse los genes eucariotas con 25 grupos diferentes de bacterias? Lo harían si los eucariotas adquirieran un gran número de genes a partir de una única población de bacterias, una población que después cambió a lo largo del tiempo. Tomemos una selección aleatoria de genes de los 25 grupos diferentes de bacterias y coloquémoslos todos juntos en una única población. Digamos que dichas bacterias fueron los antepasados de las mitocondrias, y que vivieron hace 1.500 millones de años. En la actualidad no hay células que se parezcan a ellas, pero dada la prevalencia de la transferencia génica lateral en las bacterias, ¿por qué tendría que haberlas? Algunas bacterias de esta población se adquirieron por endosimbiosis, mientras que otras conservaron su libertad como bacterias, y pasaron los siguientes 1.500 millones de años intercambiando sus genes mediante transferencia lateral, como hacen las bacterias modernas. De modo que la mano ancestral de genes se repartió entre docenas de grupos modernos.

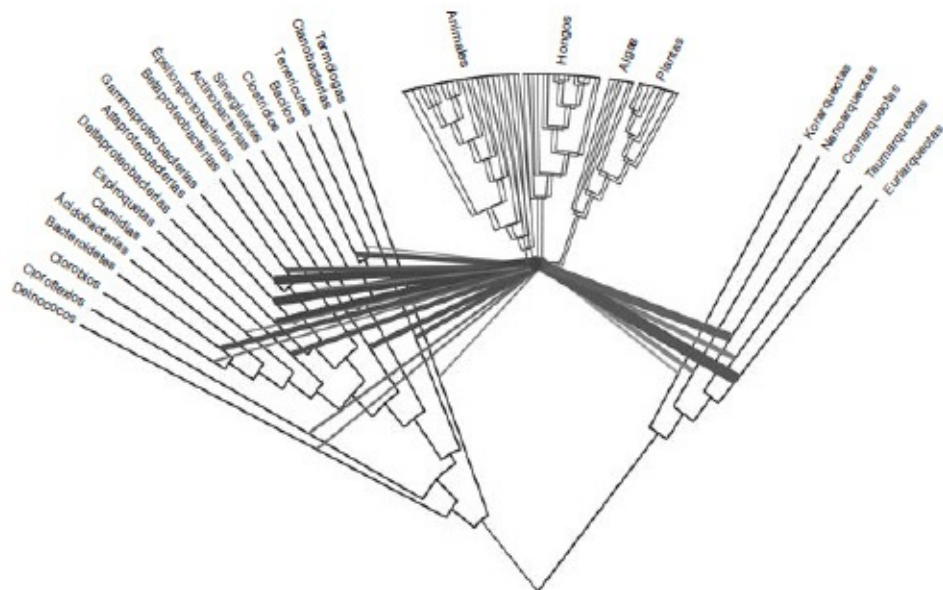


FIG. 21. **El notable quimerismo de los eucariotas.** Muchos genes eucariotas tienen equivalentes en las bacterias o los arqueos, pero la gama de orígenes aparentes es asombrosa, tal como se ve en este árbol de Bill Martin y sus colaboradores. El árbol ilustra los emparejamientos más cercanos con grupos específicos de bacterias o arqueos para genes eucariotas con un claro abolengo procariota. Las líneas más gruesas indican que más genes proceden aparentemente de aquel origen. Por ejemplo, una gran proporción de genes parece derivar de los euriarqueotas. La gama de orígenes podría interpretarse como endosimbiosis múltiples o transferencias laterales de genes, pero no hay pruebas morfológicas de ello, y es difícil explicar por qué todos estos genes procariotas se ramifican juntos dentro de los eucariotas; esto implica que hubo una corta ventana evolutiva muy temprano en la evolución de los eucariotas cuando las transferencias genéticas eran abundantes, seguida por prácticamente nada durante los siguientes 1.500 millones de años. Una explicación más sencilla y más realista es que hubo una única endosimbiosis entre un arqueo y una bacteria, ninguno de los cuales tenía un genoma equivalente a ningún grupo moderno; y la transferencia génica lateral subsiguiente entre los descendientes de dichas células y otros procariotas dio lugar a los grupos modernos con una diversidad de genes.

Lo mismo vale para la célula patrón. Tomemos los genes de los 7 u 8 grupos de arqueos que contribuyeron a los eucariotas, y coloquémoslos en una población ancestral que vivió hace 1.500 millones de años. De nuevo, algunas de estas células adquirieron endosimbiontes (que en último término evolucionaron hasta devenir mitocondrias), mientras que el resto siguió haciendo simplemente lo que hacen los arqueos, intercambiando genes por doquier mediante transferencia génica lateral. Adviértase que este escenario es ingeniería inversa, y que no supone más que lo que ya conocemos que es cierto: que la transferencia génica lateral es común en bacterias y arqueos, y mucho menos común en eucariotas. También presupone que un procariota (un arqueo, que por definición no es capaz de envolver a otras células mediante fagocitosis) podría adquirir endosimbiontes por algún otro mecanismo. De momento dejaremos esto de lado y más tarde volveremos a ello.

Esta es la situación hipotética más simple para el origen de los eucariotas: hubo un único acontecimiento quimérico entre una célula patrón arqueana y un endosimbionte bacteriano. No espero que el lector me crea en este punto. Simplemente, estoy argumentando que este escenario es compatible con todo lo que sabemos de la historia filogenética de los eucariotas, como lo son otros varios escenarios posibles. Prefiero este punto de vista sólo sobre la base de la navaja de Occam (es la explicación más simple de los datos), aunque hay pruebas filogenéticas cada vez más potentes, procedentes de Martin Embley y sus colegas, en Newcastle, de que esto es exactamente lo que ocurrió (figura 22). Pero dado que la filogenia de los eucariotas sigue siendo controvertida, ¿puede resolverse la cuestión de alguna otra manera? Así lo creo. Si los eucariotas surgieron en una endosimbiosis entre dos procariotas, una célula patrón arqueana y un endosimbionte bacteriano, que acabó convirtiéndose en mitocondria, entonces podemos explorar la cuestión desde un punto de vista más conceptual. ¿Podemos pensar en una buena razón por la que una célula que se introduce dentro de otra pudiera transformar las expectativas de los procariotas, desatando el potencial de la complejidad de los eucariotas? Sí. Existe una razón convincente, y está relacionada con la energía.

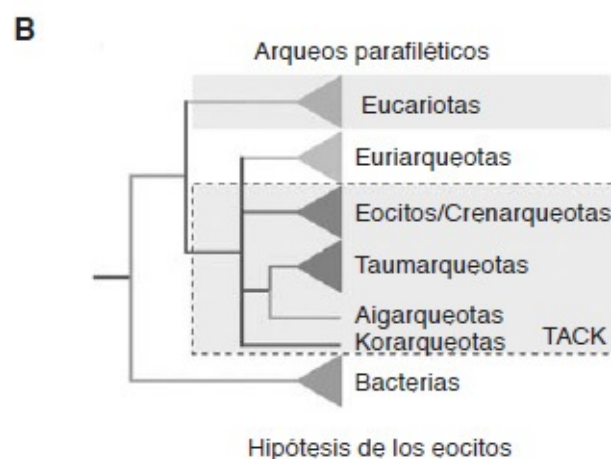
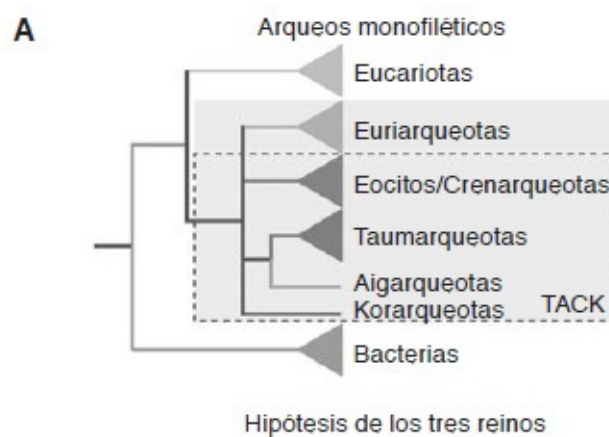


FIG. 22. **Dos reinos primarios de vida, no tres.** Estudios fundamentales por parte de Martin Embley y sus colaboradores muestran que los eucariotas proceden de los arqueos. **A** muestra un árbol convencional de tres reinos, en el que cada reino es monofilético (sin mezclar): los eucariotas se hallan arriba, las bacterias abajo y los arqueos se muestran divididos en varios grupos grandes que están más estrechamente relacionados entre sí que con las bacterias o los eucariotas. **B** muestra un árbol alternativo más reciente y con un mayor consenso, basado en un muestreo mucho más amplio y un número mayor de genes informacionales implicados en la transcripción y la traducción. Los genes informacionales de los eucariotas se ramifican aquí *dentro* de los arqueos, cerca de un grupo específico denominado eocitos, de ahí el nombre de la hipótesis. La implicación es que la célula patrón que adquirió un endosimbionte bacteriano en el origen del reino eucariota era un arqueo *bona fide*, algo parecido a un eocito, y por lo tanto no era algún tipo de «fagocito primitivo». TACK significa el supertipo que comprende los taumarqueotas, aigarqueotas, crenarqueotas y korarqueotas.

Por qué las bacterias siguen siendo bacterias

La clave de todo ello es que los procariotas (tanto las bacterias como los arqueos) son quimiosmóticos. Vimos en el capítulo anterior cómo pudieron haber surgido las primeras células dentro de las paredes rocosas de las fumarolas hidrotermales, cómo los gradientes naturales de protones pudieron haber impulsado el metabolismo del carbono y el de la energía, y por qué esta dependencia de los gradientes de protones pudo haber forzado la profunda división entre bacterias y arqueos. Efectivamente, estas consideraciones podrían explicar cómo surgió por primera vez el acoplamiento quimiosmótico, pero no explican por qué persistió para siempre en todas las bacterias, todos los arqueos y todos los eucariotas. ¿No es posible que algunos grupos perdieran el acoplamiento quimiosmótico, para sustituirlo por alguna otra cosa, por algo mejor?

Algunos grupos lo hicieron. Las levaduras, por ejemplo, pasan mucho tiempo fermentando, como hacen unas pocas bacterias. El proceso de fermentación genera energía en forma de ATP, pero aunque es más rápida, la fermentación es un uso ineficiente de los recursos. Los fermentadores estrictos no tardan en contaminar su ambiente, impidiendo su propio crecimiento, al tiempo que sus productos finales derrochadores, como el etanol o el lactato, son combustibles para otras células. Las células quimiosmóticas pueden quemar estos productos de desecho con oxígeno u otras sustancias, como nitrato, para conseguir mucha más energía, lo que les permite seguir creciendo durante más tiempo. La fermentación funciona bien como parte de una mezcla en la que otras células queman los productos finales, pero está muy limitada por sí sola.^[2] Hay indicios claros de que la fermentación surgió más tarde en la evolución que la respiración, y esto tiene perfecto sentido a la luz de estas limitaciones termodinámicas.

Quizá de manera sorprendente, la fermentación es la única alternativa conocida al acoplamiento quimiosmótico. Todas las formas de respiración, todas las formas de fotosíntesis, y de hecho todas las formas de autotrofia, en las que las células crecen solamente a partir de precursores inorgánicos sencillos, son estrictamente quimiosmóticas. En el capítulo 2 señalamos algunas buenas razones para ello. En particular, el acoplamiento quimiosmótico es maravillosamente versátil. Toda una enorme gama de fuentes y sumideros de electrones pueden conectarse a un sistema operativo común, permitiendo que adaptaciones pequeñas tengan un beneficio inmediato. Asimismo, los genes pueden transmitirse mediante transferencia génica lateral, y de nuevo pueden instalarse en un sistema totalmente compatible, como si de una nueva app se tratara. De modo que el acoplamiento quimiosmótico permite la adaptación metabólica a casi cualquier ambiente prácticamente sin demora alguna. ¡No es extraño que sea dominante!

Pero esto no es todo. El acoplamiento quimiosmótico permite también exprimir las últimas gotas de energía de cualquier ambiente. Tomemos los metanógenos, que utilizan H_2 y CO_2 para impulsar el metabolismo del carbono y el energético. Ya hemos indicado que no es fácil hacer que H_2 y CO_2 reaccionen juntos: se necesita una entrada de energía para superar la barrera para su reacción; los metanógenos emplean aquel truco ingenioso denominado bifurcación de electrones para forzarlos a reaccionar. En términos de la energética global, piense el lector en el zepelín *Hindenburg*, el dirigible alemán lleno de gas hidrógeno, que estalló como una bomba incendiaria después de cruzar el Atlántico, lo que desde entonces confirió al hidrógeno mala fama. H_2 y O_2 son estables y no reactivos mientras no se añada energía en forma de una chispa. Incluso una pequeña chispa libera de inmediato una enorme cantidad de energía. En el caso del H_2 y el CO_2 el problema se invierte: la «chispa» tiene que ser relativamente grande, mientras que la cantidad de energía liberada es relativamente pequeña.

Las células se enfrentan a una interesante limitación si la cantidad de energía usable liberada desde cualquier reacción es menos del doble de la entrada de energía que se requiere. El lector quizá recuerde cuando tenía que equilibrar reacciones químicas en el instituto. Una molécula entera ha de reaccionar con otra molécula; es imposible que media molécula reaccione con las tres cuartas partes de otra. Para una célula, hay que gastar un ATP para obtener menos de 2 ATPs. No existe tal cosa como 1,5 ATPs: sólo puede haber uno o dos. De modo que hay que gastar 1 ATP para obtener 1 ATP. No

hay ganancia neta, y esto impide el crecimiento a partir del H_2 y el CO_2 por la química normal. Esto es así no sólo para el H_2 y el CO_2 sino también para otras muchas parejas redox (una pareja de donante y aceptor de electrones), como el metano y el sulfato. A pesar de esta limitación básica de la química, las células todavía crecen muy felices a partir de estas parejas redox. Lo hacen así porque, por definición, los gradientes de protones a través de una membrana son *gradaciones*. La belleza del acoplamiento quimiosmótico es que va más allá de la química. Permite que las células conserven «monedas sueltas». Si hacen falta 10 protones para producir 1 ATP, y una determinada reacción química sólo libera energía suficiente para bombear 4 protones, entonces la reacción puede repetirse simplemente 3 veces para bombear 12 protones, 10 de los cuales serán usados entonces para producir 1 ATP. Aunque esto es estrictamente necesario para algunas formas de respiración, es beneficioso para todos nosotros, pues permite que las células conserven pequeñas cantidades de energía que de otro modo se perderían como calor. Y esto, casi siempre, proporciona a los gradientes de protones una ventaja sobre la química básica: el poder del matiz.

Los beneficios energéticos del acoplamiento quimiosmótico bastan para explicar por qué ha persistido durante 4.000 millones de años; pero los gradientes de protones tienen también otras facetas que se han incorporado a la función de las células. Cuanto más profundamente arraigado está un mecanismo, más puede convertirse en la base de rasgos poco relacionados. De modo que los gradientes de protones son ampliamente utilizados para impulsar la incorporación de nutrientes y la excreción de desechos; son utilizados para hacer girar el sacacorchos que es el flagelo bacteriano, una hélice rotatoria que permite que las células se desplacen; y se disipan deliberadamente para producir calor, como en las células grasas marrones. Y lo que resulta más intrigante, su desplome supone el inicio de la repentina muerte programada de las poblaciones bacterianas. En esencia, cuando una célula bacteriana es infectada por un virus, lo más probable es que esté condenada. Si puede matarse rápidamente a sí misma, antes de que el virus se copie, entonces sus parientes (células vecinas que comparten genes emparentados) podrán sobrevivir. Los genes que orquestan la muerte celular se extenderán por la población. Pero estos genes de muerte han de actuar rápidamente, y pocos mecanismos son más céleres que perforar la membrana celular. Muchas células hacen eso exactamente: cuando son infectadas, forman poros en la membrana. Lo que hacen es desplomar la fuerza protón motriz, que a su vez hace saltar la maquinaria de muerte latente. Los

gradientes de protones se han convertido en los sensores últimos de la salud celular, los árbitros de la vida y la muerte, un papel que aumentará de importancia más avanzado este capítulo.

A fin de cuentas, la universalidad del acoplamiento quimiosmótico no parece corresponder a algo que haya ocurrido por casualidad. Puede decirse que su origen está ligado al origen de la vida y a la aparición de células en las fumarolas hidrotermales alcalinas (con mucho, las incubadoras de la vida más probables), mientras que su persistencia en casi todas las células tiene mucho sentido. Lo que antaño parecía ser un mecanismo peculiar ahora parece ser sólo superficialmente contrario al sentido común: nuestro análisis sugiere que el acoplamiento quimiosmótico tendría que ser literalmente una propiedad universal de la vida en el cosmos. Y esto significa que la vida en otros lugares tendría que afrontar exactamente los mismos problemas a los que se enfrentan bacterias y arqueos aquí, basados en el hecho de que los procariotas bombean protones a través de su membrana celular. Esto no detiene a los procariotas reales de ninguna manera (más bien lo contrario), pero sí que impone límites a lo que es posible. Lo que no es posible, yo diría, es precisamente lo que no vemos: grandes procariotas morfológicamente complejos con genomas grandes.

La cuestión es la disponibilidad de energía por gen. Hace algunos años que he estado dando vueltas a ciegas a este concepto, pero fue el diálogo entusiasta con Bill Martin lo que realmente hizo que las cosas llegaran a un buen fin. Después de semanas de conversaciones, de intercambiar ideas y perspectivas, de repente vimos la luz: la clave de la evolución de los eucariotas reside en la sencilla idea de «energía por gen». Rebosante de excitación, pasé una semana garabateando cálculos en el dorso de un sobre, y al final en muchos sobres, y finalmente di con una respuesta que nos sorprendió a ambos, una respuesta que extrapolaba a partir de datos en la literatura para poner un número en la brecha que separa a los procariotas de los eucariotas. Según nuestros cálculos, los eucariotas tienen hasta 200.000 veces más energía por gen que los procariotas. ¡Doscientas mil veces más energía! Finalmente teníamos un abismo, una sima que explica con fuerza visceral por qué las bacterias y los arqueos nunca evolucionaron hasta llegar a ser eucariotas complejos y, por la misma razón, por qué es improbable que nos encontremos nunca con un extraterrestre compuesto por células bacterianas. Imagine el lector que se halla atrapado en un paisaje de energía, en el que las montañas son energía elevada y los valles baja energía. Las bacterias se hallan en el fondo del valle más profundo, en una sima de energía

tan insondable que las paredes que lo rodean se elevan a gran altura hacia el cielo, absolutamente imposibles de escalar. No es extraño que los procariotas permanecieran allí durante una eternidad. Permítanme que me explique.

Energía por gen

En líneas generales, los científicos comparan entre sí cosas parecidas. Cuando se trata de energía, la comparación más justa es por gramo. Podemos comparar la tasa metabólica de 1 gramo de bacterias (medida como consumo de oxígeno) con 1 gramo de células eucariotas. Dudo que sorprenda al lector si le digo que las bacterias suelen respirar más deprisa que los eucariotas unicelulares, de promedio tres veces más deprisa. En este hecho nada sorprendente es donde la mayoría de los investigadores tienden a dejarlo; si se continúa se corre el riesgo de comparar peras con manzanas. Nosotros continuamos. ¿Qué ocurriría si comparáramos la tasa metabólica por célula? ¿Qué comparación más injusta! En nuestra muestra de alrededor de 50 especies bacterianas y 20 especies de eucariotas unicelulares, los eucariotas eran (por término medio) 15.000 veces mayores que las bacterias en volumen celular.^[3] Puesto que respira a un tercio de la tasa bacteriana, el eucariota promedio consume unas 5.000 veces más oxígeno por segundo que la bacteria promedio. Ello refleja simplemente el hecho de que el eucariota es mucho mayor, con mucho más DNA. No obstante, una única célula eucariota tiene todavía 5.000 veces más energía. ¿En qué la gasta?

No mucha de esta energía adicional se gasta en el propio DNA; sólo alrededor del 2 % del presupuesto global de energía de un organismo unicelular se dirige a la replicación del DNA. En cambio, según Frank Harold, distinguido e ilustre decano de la bioenergética microbiana (y mi héroe, aunque no siempre estemos de acuerdo), las células gastan hasta el 80 % de su presupuesto total de energía en la síntesis de proteínas. Esto es porque las células están compuestas sobre todo por proteínas; aproximadamente la mitad del peso seco de una bacteria es proteína. Las proteínas también son muy costosas de fabricar: son ristras de aminoácidos, por lo general algunos cientos de ellos, unidos en una larga cadena mediante enlaces «peptídicos». Cada enlace peptídico requiere al menos 5 ATPs para sellar, cinco veces más que lo que se necesita para polimerizar nucleótidos en DNA. Y además cada proteína se produce en miles de copias, que continuamente son manipuladas para reparar el deterioro por el uso. Así pues, en primera aproximación, los costes energéticos de las células equivalen

aproximadamente a los costes de fabricar proteínas. Cada proteína diferente es codificada por un gen concreto. Suponiendo que todos los genes son traducidos en proteínas (que suele ser el caso, a pesar de diferencias en la expresión génica), cuantos más genes hay en un genoma mayores son los costes de la síntesis de proteínas. Esto se confirma mediante el simple expediente de contar ribosomas (las fábricas constructoras de proteínas en las células), pues existe una correlación directa entre el número de ribosomas y la carga de la síntesis de proteínas. Hay unos 13.000 ribosomas en una bacteria promedio como *E. coli*; y al menos 13 millones en una única célula hepática, entre 1.000 y 10.000 veces más.

De promedio, las bacterias poseen unos 5.000 genes, y los eucariotas unos 20.000, que llegan a 40.000 en el caso de protozoos grandes, como el familiar paramecio, habitante de charcas (que tiene el doble de genes que nosotros). El eucariota promedio tiene 1.200 veces más energía por gen que el procariota promedio. Si corregimos por el número de genes aumentando la escala del genoma bacteriano de 5.000 genes a un genoma del tamaño de un eucariota de 20.000 genes, la energía bacteriana por gen cae a aproximadamente 5.000 veces menos que el eucariota promedio. En otras palabras, los eucariotas pueden soportar un genoma 5.000 veces mayor que el de las bacterias o, alternativamente, pueden gastar 5.000 veces más ATP en expresar cada gen, por ejemplo produciendo muchas más copias de cada proteína; o una mezcla de ambas, que en realidad es lo que ocurre.

¿Y a mí qué?, oigo que dice el lector; el eucariota es 15.000 veces mayor. Tiene que llenar este mayor volumen con algo, y este algo es en su mayor parte proteína. Estas comparaciones sólo tienen sentido si también corregimos por el volumen celular. Aumentemos nuestra bacteria hasta el tamaño medio de los eucariotas, y calculemos cuánta energía tendría que gastar entonces por gen. El lector puede pensar que una bacteria mayor tendrá más ATP, y de hecho así es; pero también tiene una mayor demanda de síntesis de proteínas, y esto consume más ATP. El equilibrio global depende de cómo se interrelacionan estos factores. Hemos calculado que las bacterias pagan una penalización considerable por ser mayores: el tamaño sí que importa, y para las bacterias, mayor no es mejor. Por el contrario, las bacterias gigantes deben tener 200.000 veces *menos* energía por gen que un eucariota del mismo tamaño. He aquí por qué.

Al aumentar el tamaño de una bacteria varios órdenes de magnitud nos encontramos de inmediato con un problema con la relación de superficie a volumen. Nuestro eucariota tiene un volumen medio que es 15.000 veces

mayor que una bacteria promedio. Hagamos las cosas simples y supongamos que las células son sólo esferas. Para hinchar nuestra bacteria hasta el tamaño de un eucariota, el radio de la esfera tendría que aumentar 25 veces, y la superficie de la esfera 625 veces.^[4] Esto es importante, pues la síntesis de ATP tiene lugar a través de la membrana celular. En primera aproximación, pues, la síntesis de ATP aumentaría 625 veces, en línea con la superficie expandida de la membrana.

Pero, desde luego, la síntesis de ATP requiere proteínas: cadenas respiratorias que bombeen activamente protones a través de la membrana, y la ATP sintasa, las turbinas moleculares que utilizan el flujo de protones para impulsar la síntesis de ATP. Si la superficie de la membrana se aumenta 625 veces, la síntesis de ATP sólo podrá expandirse 625 veces si el número total de cadenas respiratorias y de enzimas ATP sintasa aumentaran de manera proporcional, de modo que su concentración permaneciera constante por unidad de superficie. Seguramente esto es cierto, pero el razonamiento es pernicioso. Todas estas proteínas adicionales han de producirse físicamente e insertarse en la membrana, y esto requiere ribosomas y todo tipo de factores de montaje. También estos tienen que ser sintetizados. Hay que suministrar aminoácidos a los ribosomas, junto con los RNA, todos los cuales han de ser fabricados también, y requieren a su vez los genes y las proteínas necesarios para hacerlo. Para sostener esta actividad extra, más nutrientes han de atravesar la superficie expandida de la membrana, y ello requiere proteínas de transporte específicas. En realidad, necesitamos sintetizar también la nueva membrana, lo que requiere los enzimas para la síntesis lipídica. Y así sucesivamente. Esta gran oleada de actividad no la puede soportar un único genoma. Imaginémoslo: un genoma diminuto, solitario, responsable de producir 625 veces más ribosomas, proteínas, RNAs y lípidos, de enviarlos de alguna manera a través de la superficie de la membrana enormemente expandida, ¿para qué? Simplemente para sostener la síntesis de ATP a la misma tasa, por unidad de superficie, que antes. Es evidente que esto no es posible. Imaginemos aumentar 625 veces el tamaño de una ciudad, con nuevas escuelas, hospitales, tiendas, parques infantiles, etc.; es imposible que el gobierno local responsable de todos estos servicios pueda hacerlos funcionar con el mismo presupuesto limitado.

Dada la velocidad del crecimiento bacteriano, y los beneficios que se obtienen de reducir su genoma, es muy probable que la síntesis de proteínas de cada genoma ya esté dada de sí hasta cerca de su límite. Es muy razonable que aumentar la síntesis global de proteínas 625 veces requiriera 625 copias

de todo el genoma bacteriano para salir adelante, y que cada genoma operara exactamente de la misma manera.

A primera vista, esto puede parecer de locos. En realidad, no lo es; volveremos a este punto en un momento. Por ahora, sin embargo, consideremos los costes energéticos. Tenemos 625 veces más ATP, pero 625 veces más genomas, cada uno de los cuales tiene costes de funcionamiento equivalentes. En ausencia de un sistema de transporte intracelular complejo, que necesitaría muchas generaciones y gran cantidad de energía para surgir por evolución, cada uno de estos genomas es responsable de un volumen «bacteriano» equivalente de citoplasma, membrana, etc. Probablemente la mejor manera de ver esta bacteria aumentada de tamaño no es en absoluto como una célula única, sino como un consorcio de 625 células idénticas, fusionadas en un todo. Es claro que la energía por gen sigue siendo exactamente la misma para cada una de estas unidades fusionadas. Por lo tanto, aumentar la superficie de una bacteria no supone ningún beneficio. Las bacterias de tamaño aumentado siguen teniendo una desventaja importante comparadas con los eucariotas. Recuérdesse que los eucariotas tienen 5.000 veces más energía por gen que las bacterias «normales». Si aumentar 625 veces la superficie no tiene efecto en la disponibilidad de energía por gen, entonces esta sigue siendo 5.000 veces menor que en los eucariotas.

La cosa es todavía peor. Hemos aumentado la superficie de nuestra célula 625 veces, multiplicando los costes y beneficios energéticos por 625. Pero ¿qué ocurre con el volumen interno? Este ha aumentado una enormidad: 15.000 veces. Hasta ahora, nuestro aumento ha producido una célula que es una burbuja gigante, con un interior que no está definido en términos metabólicos; la hemos dejado con unas necesidades de energía igual a cero. Esto sería cierto si el interior estuviera ocupado por una vacuola gigante, metabólicamente inerte. Pero si tal fuera el caso, nuestra bacteria aumentada no sería comparable con un eucariota, que no sólo es 15.000 veces mayor, sino que está abarrotado de complicada maquinaria bioquímica. Esta también está compuesta principalmente de proteínas, con costes energéticos similares. El mismo argumento es de aplicación si tenemos en cuenta todas estas proteínas. Es concebible que el volumen celular pudiera aumentarse 15.000 veces sin aumentar el número total de genomas aproximadamente en la misma cantidad. Pero la síntesis de ATP no puede aumentarse proporcionalmente: depende de la superficie de la membrana celular, y ya la hemos tomado en consideración. De modo que aumentar el tamaño de una bacteria al tamaño medio de un eucariota aumenta la síntesis de ATP 625

veces, pero aumenta los costes energéticos hasta 15.000 veces. La energía disponible para cada copia de cada gen ha de reducirse 25 veces. Multiplíquese esta cantidad por la diferencia en 5.000 veces la energía por gen (después de corregir por el tamaño del genoma), y vemos que igualar por tamaño del genoma y volumen celular significa que las bacterias gigantes tienen 125.000 veces menos energía por gen que los eucariotas. Esto es un eucariota promedio. Los eucariotas grandes, como las amebas, tienen más de 200.000 veces la energía por gen que una bacteria gigante aumentada. De ahí sale nuestro número.

El lector puede pensar que esto no es más que jugar a juegos triviales con los números, que no tiene significado real. He de confesar que esto también me preocupaba (estos números son, literalmente, increíbles), pero esta teorización hace al menos una predicción clara. Las bacterias gigantes han de tener miles de copias de su genoma completo. Bien, esta predicción es fácil de comprobar. Hay algunas bacterias gigantes ahí afuera; no son comunes, pero existen. Dos especies han sido estudiadas en detalle. *Epulopiscium* se conoce únicamente del intestino posterior anaerobio de un pez cirujano. Es un acorazado en el mundo bacteriano: largo y aerodinámico, de cerca de medio milímetro de longitud, apenas visible a simple vista. Es sustancialmente mayor que la mayoría de los eucariotas, incluidos los paramecios (figura 23). Se desconoce por qué *Epulopiscium* es tan grande. *Thiomargarita* es todavía mayor. Estas células son esferas, de casi un milímetro de diámetro, y compuestas principalmente por una enorme vacuola. ¡Una única célula puede ser tan grande como la cabeza de una mosca del vinagre! *Thiomargarita* vive en aguas oceánicas^[5] periódicamente enriquecidas en nitratos por corrientes de afloramiento. Las células atrapan el nitrato en sus vacuolas para usarlo como aceptor de electrones en la respiración, lo que les permite seguir respirando durante días o semanas con privación de nitrato. Pero esta no es la cuestión. La cuestión es que tanto *Epulopiscium* como *Thiomargarita* exhiben «poliploidía extrema». Esto significa que tienen miles de copias de su genoma completo: hasta 200.000 copias en el caso de *Epulopiscium* y 18.000 copias en el de *Thiomargarita* (a pesar de que la mayor parte de la célula es una enorme vacuola).

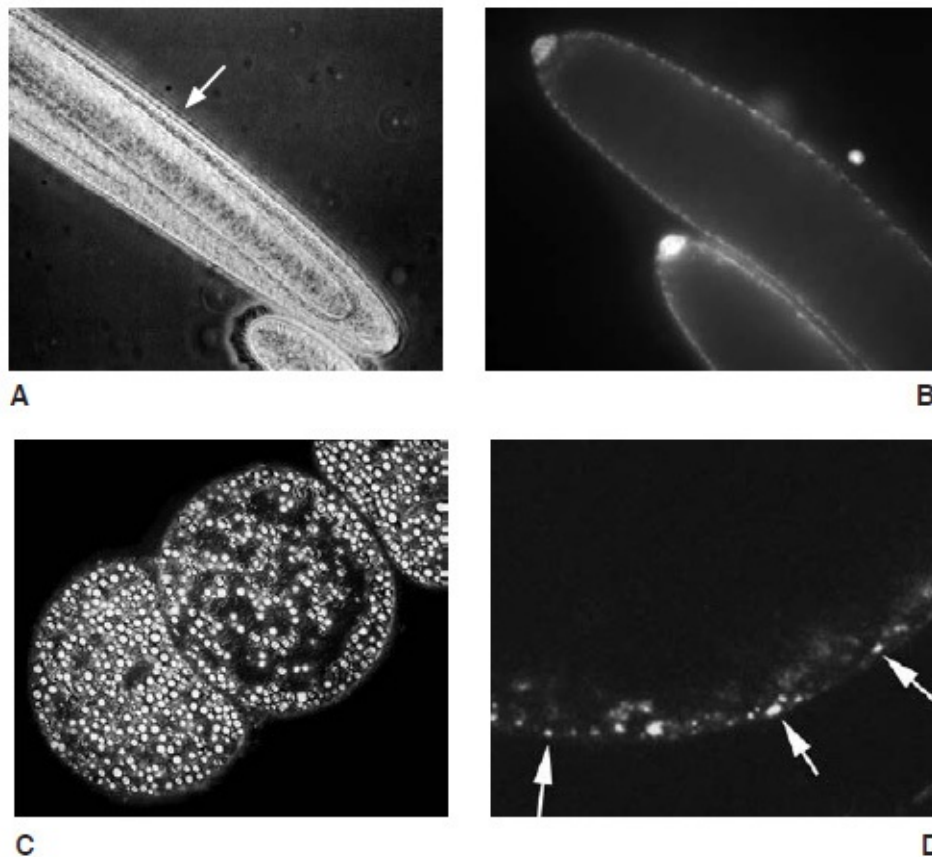


FIG. 23. **Bacterias gigantes con «poliploidía extrema».** **A** muestra la bacteria gigante *Epulopiscium*. La flecha indica la bacteria «típica» *Escherichia coli*, para comparación. La célula en la parte inferior es el protista eucariota *Paramecium*, empequeñecido por esta bacteria, que es como un acorazado. **B** muestra a *Epulopiscium*, teñida mediante DAPI, un marcador del DNA. Los puntos blancos situados cerca de la membrana celular son copias del genoma completo: hasta 200.000 copias en las células mayores, un estado conocido como «poliploidía extrema». **C** es una bacteria todavía mayor, *Thiomargarita*, que tiene alrededor de 0,6 mm de diámetro. **D** muestra a *Thiomargarita* teñida con el marcador DAPI para el DNA. La mayoría de la célula está ocupada por una vacuola gigante, el área negra en la parte superior de la micrografía. Rodeando la vacuola hay una fina película de citoplasma que contiene hasta 20.000 copias del genoma completo (marcadas mediante flechas blancas).

De repente, hablar de manera imprecisa de 15.000 genomas ya no parece de locos, después de todo. No sólo el número, sino la distribución de estos genomas corresponden a la teoría. En ambos casos, se hallan situados cerca de la membrana celular, alrededor de la periferia de la célula (figura 23). El centro es metabólicamente inerte, sólo vacuola en el caso de *Thiomargarita*, y un área de reproducción para nuevas células hijas casi vacía en el caso de *Epulopiscium*. El hecho de que el interior sea casi inerte desde el punto de vista metabólico significa que ahorran en los costes de la síntesis de proteína, y de esta manera no acopian más genomas en su interior. En teoría, esto significa que deberían ser aproximadamente comparables a las bacterias normales en su energía por gen: cada uno de los genomas adicionales está

asociado con la membrana más bioenergética, capaz de generar todo el ATP necesario para sostener las copias adicionales de cada gen.

Y, a lo que parece, son comparables. Se han medido hábilmente las tasas metabólicas de estas bacterias y sabemos el número total de copias del genoma, de modo que podemos calcular directamente la energía por gen. ¡Y mirad! Se aproxima (dentro del mismo orden de magnitud) a la de la bacteria común y corriente *E. coli*. Sean cuales sean los costes y beneficios del mayor tamaño en las bacterias gigantes, no hay ninguna ventaja energética. Exactamente como se predijo, estas bacterias tienen unas 5.000 veces menos energía por copia de cada gen que los eucariotas (figura 24). Adviértase que esta cifra no es 200.000 veces menor, pues estas bacterias gigantes sólo tienen genomas múltiples alrededor de su periferia, y no en el interior: su volumen interno es casi inerte desde el punto de vista metabólico, lo que da a los gigantes un problema con la división celular, y lo que ayuda a explicar por qué no son abundantes.

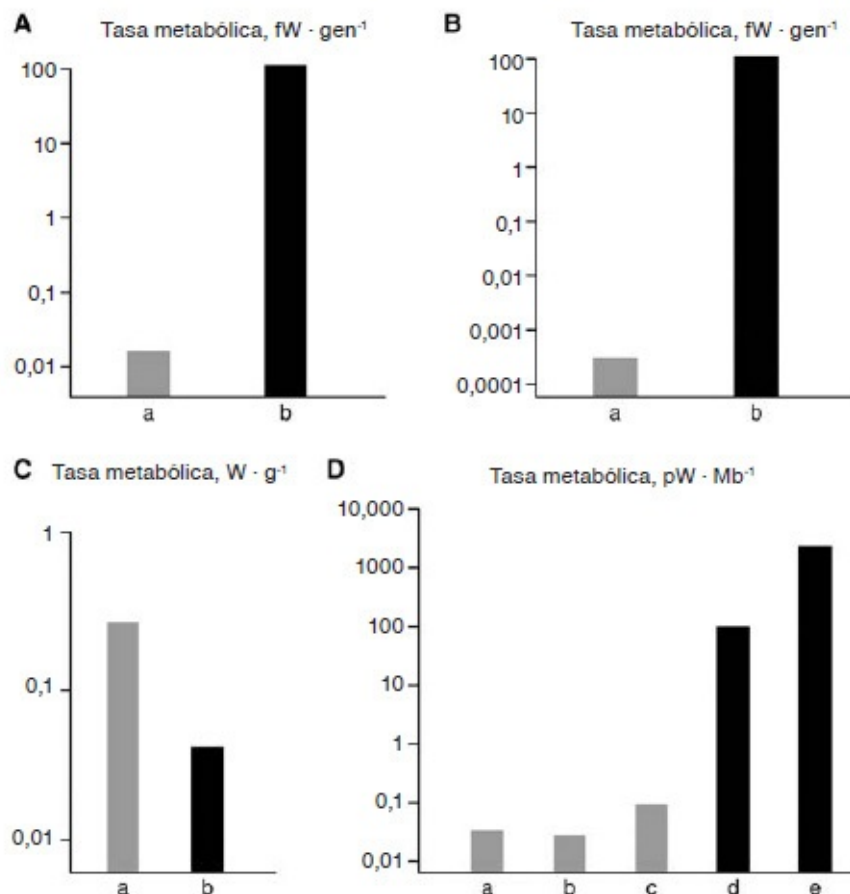


FIG. 24. **Energía por gen en las bacterias y los eucariotas.** **A** muestra la tasa metabólica media por gen en las bacterias (a, barra gris), comparada con la de los eucariotas unicelulares (b, barra negra), cuando se unifican por el tamaño del genoma. **B** muestra prácticamente lo mismo, pero esta vez unificado para el volumen celular (15.000 veces mayor en los eucariotas) así como para el tamaño del genoma. Adviértase que en todos estos gráficos el eje de las y es logarítmico, de manera que cada

unidad es un aumento de 10 veces. Por lo tanto, una única célula eucariota tiene 100.000 veces más energía por gen que una bacteria, a pesar de que respira alrededor de tres veces más lentamente por gramo de célula (como se indica en C). Estas cifras se basan en tasas metabólicas medidas, pero las correcciones para el tamaño del genoma y el volumen celular son teóricas. **D** muestra que la teoría encaja perfectamente con la realidad. Los valores que se muestran son la tasa metabólica para cada genoma concreto, tomando en consideración el tamaño del genoma, el número de copias (poliploidía) y el volumen celular. En este caso, *a* es *E. coli*, *b* es *Thiomargarita*, *c* es *Epulopiscium*, *d* es *Euglena* y *e* es la gran *Amoeba proteus*.

Bacterias y arqueos son felices tal como son. Las bacterias pequeñas con genomas pequeños no están limitadas desde el punto de vista energético. El problema aparece sólo cuando intentamos aumentar el tamaño de las bacterias al de los eucariotas. En lugar de incrementar el tamaño de su genoma y la disponibilidad de energía a la manera de los eucariotas, la energía por gen se reduce realmente. La brecha se hace enorme. Las bacterias no pueden expandir el tamaño de su genoma, ni pueden acumular los miles de nuevas familias génicas, que codifican todo tipo de nuevas funciones, que personifican los eucariotas. En lugar de desarrollar un único genoma nuclear gigante, terminan acumulando miles de copias de su pequeño genoma bacteriano uniforme.

Cómo se libraron los eucariotas

¿Por qué los mismos problemas de escala no impiden que los eucariotas se hagan complejos? La diferencia reside en las mitocondrias. Recuerde el lector que puede decirse que los eucariotas se originaron en una quimera genómica entre una célula patrón arqueana y un endosimbionte bacteriano. Las pruebas filogenéticas, dije, son consistentes con esta situación hipotética, pero esto en sí mismo no es suficiente para demostrarlo. Pero las severas restricciones genéticas sobre las bacterias se acercan mucho a demostrar un *requisito* para un origen quimérico de la vida compleja. Argumentaré que únicamente una endosimbiosis entre procariotas pudo superar las limitaciones energéticas sobre bacterias y arqueos; y las endosimbiosis entre procariotas son extremadamente raras en la evolución.

Las bacterias son entidades autónomas *autorreplicantes* (células), mientras que los genomas no lo son. El problema al que se enfrentan las bacterias gigantes es que, para ser grandes, han de multiplicar su genoma completo miles de veces. Cada genoma es copiado perfectamente, o casi perfectamente, pero entonces simplemente está ahí, incapaz de hacer nada más. Las proteínas pueden empezar a trabajar en ello, transcribiendo y traduciendo genes; la

célula patrón puede dividirse, animada por el dinamismo de sus proteínas y su metabolismo, pero el propio genoma es completamente inerte, tan incapaz de replicarse como el disco duro de un ordenador.

¿Qué diferencia supone esto? Significa que todos los genomas de la célula son esencialmente copias unos de otros. Las diferencias entre ellos no están sometidas a selección natural, porque no son entidades autorreplicantes. Cualesquiera variaciones entre diferentes genomas en la misma célula se igualarán a lo largo de las generaciones, como tanto ruido. Pero consideremos lo que ocurre cuando bacterias completas compiten entre sí. Si resulta que un linaje celular se replica al doble de la velocidad de otro, duplicará su ventaja cada generación, y crecerá exponencialmente más rápido. En sólo unas pocas generaciones, el linaje de crecimiento rápido dominará la población. Una ventaja tan grande en la tasa de aumento podría ser improbable, pero las bacterias crecen tan rápidamente que incluso diferencias pequeñas en la tasa de aumento pueden tener un efecto notable sobre la composición de una población a lo largo de muchas generaciones. Para las bacterias, un día puede ver el paso de 70 generaciones, siendo el alba de dicho día tan remota como el nacimiento de Jesucristo si lo medimos en vidas humanas. Pueden conseguirse diferencias minúsculas en la tasa de aumento por pequeñas supresiones del DNA de un genoma, como la pérdida de un gen que ya no está en uso. No importa si dicho gen podría necesitarse de nuevo en el futuro; las células que lo pierden se replicarán un poco más deprisa, y a los pocos días acabarán por dominar la población. Las que conservan el gen inútil serán desplazadas lentamente.

Después las condiciones vuelven a cambiar. El gen inútil recupera su valor. Las células que no lo tienen ya no pueden crecer, a menos que lo vuelvan a adquirir mediante transferencia génica lateral. Esta dinámica circular sin fin de pérdida y ganancia de genes domina las poblaciones bacterianas. Con el tiempo, el tamaño del genoma se estabiliza al menor tamaño viable, mientras que las células individuales tienen acceso a un «metagenoma» (el acervo total de genes dentro de la población total, y de hecho de las poblaciones vecinas) mucho mayor. Una única célula de *E. coli* puede tener 4.000 genes, pero el metagenoma se acerca más a los 18.000. Echar mano de este metagenoma conlleva sus riesgos: seleccionar el gen equivocado, o una versión mutada, o un parásito genético; pero con el tiempo la estrategia sale a cuenta, pues la selección natural elimina las células menos adaptadas y los afortunados ganadores se lo llevan todo.

Pero pensemos ahora en una población de endosimbiontes bacterianos. Es de aplicación el mismo principio general: esto es sólo otra población de bacterias, aunque una población pequeña en un espacio restringido. Las bacterias que pierden genes innecesarios se replicarán algo más rápidamente y tenderán a dominar, igual que antes. La diferencia clave es la estabilidad del ambiente. A diferencia del ambiente externo, en el que las condiciones siempre están cambiando. El citoplasma de las células es un ambiente muy estable. Puede que no sea fácil llegar hasta allí, o sobrevivir allí, pero una vez instalado allí se puede estar seguro de recibir un suministro continuo e invariable de nutrientes. La dinámica circular sin fin de la pérdida y ganancia de genes en las bacterias de vida libre es sustituida por una trayectoria hacia la pérdida de genes y el adelgazamiento genético. Los genes que no se necesitan no se necesitarán nunca más. Pueden perderse definitivamente. Los genomas se encogen.

Mencioné que las endosimbiosis son raras entre procariotas, que no son capaces de envolver a otras células mediante fagocitosis. Pero conocemos un par de ejemplos en las bacterias (figura 25), de modo que es evidente que pueden ocurrir, aunque sólo muy ocasionalmente, en ausencia de fagocitosis. Se conocen también algunos hongos que tienen endosimbiontes, a pesar de no ser más fagocíticos que las bacterias. Pero los eucariotas fagocíticos tienen endosimbiontes con frecuencia; se conocen cientos de ejemplos.^[6] Comparten una trayectoria común hacia la pérdida de genes. Los genomas bacterianos más pequeños suelen encontrarse en los endosimbiontes. *Rickettsia*, por ejemplo, que es la causa del tifus y fue el azote del ejército de Napoleón, tiene un tamaño genómico de poco más de 1 megabase, apenas la cuarta parte del tamaño de *E. coli*. *Carsonella*, un endosimbionte de los piojos saltadores de las plantas,^[7] tiene el genoma bacteriano más pequeño conocido, que con 200 kilobases es menor que algunos genomas mitocondriales de plantas. Aunque no sabemos prácticamente nada acerca de la pérdida de genes en los endosimbiontes de procariotas, no hay razón para suponer que tuvieran que comportarse de manera diferente. De hecho, podemos estar seguros de que habrían perdido genes de manera muy parecida: después de todo, las mitocondrias fueron antaño endosimbiontes que vivían en un huésped arque.

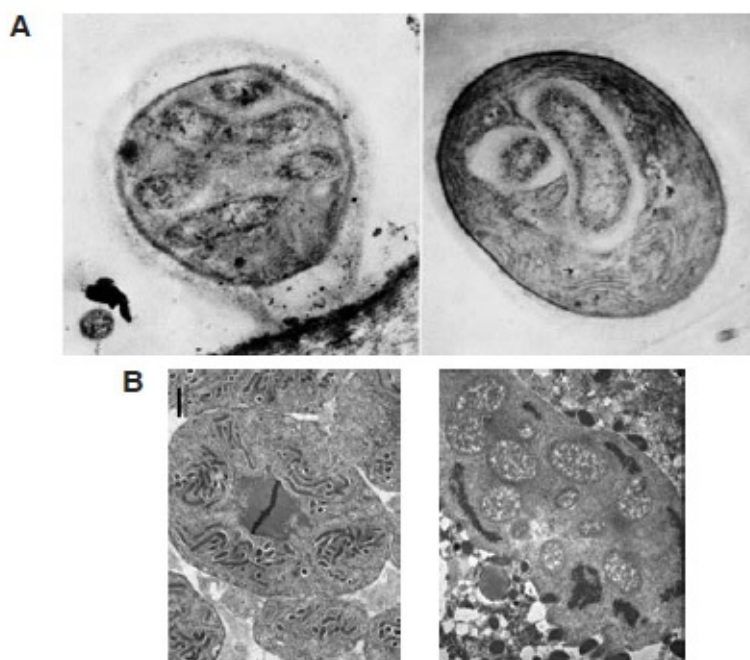


FIG. 25. **Bacterias que viven en el interior de otras bacterias.** **A** Una población de bacterias intracelulares que viven dentro de cianobacterias. Las membranas internas onduladas de la célula de la derecha son membranas de tilacoides, el lugar de la fotosíntesis en las cianobacterias. La pared celular es la línea más oscura que envuelve la célula, que está rodeada por una capa gelatinosa translúcida. Las bacterias intracelulares están encerradas en un espacio más claro que podría confundirse con una vacuola fagocítica, pero es probablemente un artefacto de encogimiento, pues no existen células con pared que puedan envolver a otras células mediante fagocitosis. La manera en que estas células entraron en la célula patrón es un misterio, pero no hay duda de que se hallan realmente allí, y por lo tanto no hay duda de que es posible, aunque muy raro, tener bacterias intracelulares dentro de bacterias de vida libre. **B** Poblaciones de gammaproteobacterias dentro de células patrón betaproteobacterianas, que a su vez viven en el interior de células eucariotas de una cochinilla de la harina^[8] pluricelular. A la izquierda, la célula central (con el núcleo a punto de dividirse mediante mitosis) tiene seis endosimbiontes bacterianos, cada uno de los cuales contiene varias bacterias bacilariformes, que se muestran aumentadas a la derecha. Este caso es menos convincente que el ejemplo de la cianobacteria, pues su cohabitación dentro de una célula eucariota no es equivalente a una célula patrón de vida libre; no obstante, ambos casos muestran que no es necesaria la fagocitosis para una endosimbiosis entre bacterias.

La pérdida de genes supone una enorme diferencia. Perder genes es beneficioso para el endosimbionte, pues acelera su replicación; pero perder genes también ahorra ATP. Considere el lector este sencillo experimento mental. Imagine que una célula patrón tiene 100 endosimbiontes. Cada endosimbionte empieza como una bacteria normal, y pierde genes. Pongamos que empieza con un genoma bacteriano relativamente estándar de 4.000 genes, y pierde 200 de ellos (5%), quizá inicialmente los genes para la síntesis de la pared celular, que ya no se necesitan cuando se vive en una célula patrón. Cada uno de estos 200 genes codifica una proteína, cuya síntesis tiene un coste energético. ¿Cuáles son los ahorros en energía de *no* fabricar estas proteínas? Una proteína bacteriana promedio tiene 250

aminoácidos, con un promedio de 2.000 copias de cada proteína. Cada enlace peptídico (que une los aminoácidos entre sí) cuesta unos 5 ATPs. De modo que el costo total en ATP de 2.000 copias de 200 proteínas en 100 endosimbiontes es de 50.000 millones de ATPs. Si este coste energético acaece durante el ciclo biológico de una célula, y la célula se divide cada 24 horas, entonces el coste de sintetizar estas proteínas sería de ¡580.000 ATPs por segundo! Y al contrario, este es el ahorro de ATP si dichas proteínas no se producen.

No hay ninguna razón necesaria para que estos ATPs se gasten en alguna otra cosa, desde luego (aunque hay algunas razones posibles, a las que volveremos), pero consideremos simplemente qué tipo de diferencia supondría para una célula si se *gastaran*. Un factor relativamente simple que separa a los eucariotas de las bacterias es un citoesqueleto interno dinámico, capaz de remodelarse y de cambiar de forma en el curso ya sea del movimiento celular, ya del transporte de materiales dentro de la célula. Un componente principal del citoesqueleto de los eucariotas es una proteína denominada actina. ¿Cuánta actina podríamos fabricar con 580.000 ATPs por segundo? La actina es un filamento compuesto de monómeros unidos en una cadena; y dos de tales cadenas se enroscan entre sí para producir el filamento. Cada monómero posee 374 aminoácidos, y hay 2×29 monómeros por micrómetro de filamento de actina. Con el mismo coste de ATP por enlace peptídico, el total de ATPs necesarios por micrómetro de actina es de 131.000. De modo que en principio podríamos producir unos 4,5 micrómetros de actina por segundo. Si esto no le parece mucho al lector, tenga presente que las bacterias tienen típicamente un par de micrómetros de longitud.^[9] De modo que el ahorro de energía que se acumula por la pérdida de genes endosimbióticos (sólo el 5 % de sus genes) podría sostener fácilmente la evolución de un citoesqueleto dinámico, como de hecho ocurrió. Téngase presente, asimismo, que 100 endosimbiontes es una estimación conservadora. Algunas amebas grandes poseen hasta 300.000 mitocondrias.

Y la pérdida de genes fue mucho más allá que un simple 5 %. Las mitocondrias perdieron casi todos sus genes. Hemos conservado sólo 13 genes que codifican proteínas, junto con todos los demás animales. Suponiendo que las mitocondrias derivaron de antepasados que no eran disimilares a las α -proteobacterias modernas, tuvieron que haber empezado con alrededor de 4.000 genes. A lo largo del tiempo evolutivo, perdieron más del 99 % de su genoma. Según nuestros cálculos anteriores, si 100 endosimbiontes pierden el 99 % de sus genes, el ahorro de energía se

acercaría a 1 billón de ATPs a lo largo de un ciclo biológico de 24 horas, o unos impactantes ¡12 millones por segundo! Pero las mitocondrias no ahorran energía. Producen ATP. Las mitocondrias son tan buenas a la hora de fabricar ATP como sus antepasados de vida libre, pero reducen en gran manera los costosos gastos generales de las bacterias. Efectivamente, las células eucariotas tienen energía multibacteriana, pero ahorran en los costes de la síntesis de proteínas. O, más bien, desvían los costes de la síntesis de proteínas.

Las mitocondrias perdieron la mayor parte de sus genes, pero algunos de ellos fueron transferidos al núcleo (ampliaremos esto en el capítulo siguiente). Algunos de tales genes continuaron codificando las mismas proteínas, realizando la misma vieja tarea, de modo que aquí no hubo ahorro de energía. Pero algunos de ellos ya no se necesitaban, ya fuera por parte de la célula patrón o por parte del endosimbionte. Llegaron al núcleo como saqueadores genéticos, libres para cambiar su función, todavía no limitados por la selección. Estos retazos superfluos de DNA son la materia prima genética de la evolución de los eucariotas. Algunos de ellos generaron familias enteras de genes que pudieron especializarse para tareas nuevas y diversas. Sabemos que los primeros eucariotas tenían unas 3.000 familias de genes nuevas comparados con las bacterias. La pérdida de genes de las mitocondrias permitió la acumulación de nuevos genes en el núcleo sin coste energético. En principio, si una célula que tenía 100 endosimbiontes transfirió 200 genes de cada endosimbionte al núcleo (sólo el 5 % de sus genes), la célula patrón tendría 20.000 genes nuevos en el núcleo (¡el valor de un genoma humano completo!), que podrían usarse para todo tipo de propósitos nuevos, todo ello sin coste energético neto. La ventaja de las mitocondrias es simplemente apabullante.

Quedan dos preguntas, y están estrechamente relacionadas. Primera, toda esta argumentación se basa en la cuestión de la relación entre la superficie y el volumen en los procariotas. Pero algunas bacterias, como las cianobacterias, son perfectamente capaces de internalizar sus membranas bioenergéticas, retorciendo su membrana interna en circunvoluciones barrocas, que expanden de manera considerable su superficie. ¿Por qué no pueden las bacterias librarse de las limitaciones del acoplamiento quimiosmótico internalizando su respiración de esta manera? Y segunda, ¿por qué, si la pérdida de genes es tan importante, nunca perdieron las mitocondrias su genoma completo, llevando el proceso a su término y maximizando los beneficios energéticos de la pérdida de genes? Las

respuestas a estas preguntas dejan claro por qué las bacterias permanecieron atascadas en su rodada durante 4.000 millones de años.

Las mitocondrias, la clave de la complejidad

No es evidente por qué las mitocondrias conservan siempre un puñado de genes. Cientos de genes que codifican proteínas mitocondriales se transfirieron al núcleo en fecha temprana de la evolución de los eucariotas. Sus productos proteínicos se hacen ahora externamente en el citosol, antes de ser importados a las mitocondrias. Pero un pequeño grupo de genes, que codifican proteínas respiratorias, permanecieron invariablemente en las mitocondrias. ¿Por qué? El manual estándar *Molecular Biology of the Cell* afirma: «No podemos pensar en razones convincentes por las que las proteínas fabricadas en las mitocondrias y los cloroplastos tendrían que producirse allí, y no en el citosol». Esta misma frase aparece en las ediciones de 2008, 2002, 1992 y 1983; uno tiene derecho a preguntarse cuánto pensaron realmente los autores en esta cuestión.

Desde el punto de vista de los orígenes de los eucariotas, me parece que hay dos posibles tipos de respuesta: trivial o necesaria. Cuando digo «trivial» no lo digo en un sentido trivial: quiero decir que no hay razón biofísica inmodificable para que los genes mitocondriales permanezcan donde están. El hecho de que no se hayan movido no es porque no *puedan* moverse, sino porque por razones históricas simplemente no lo han hecho. Las respuestas triviales explican por qué los genes *permanecieron* en las mitocondrias: podrían haberse desplazado al núcleo, pero el equilibrio de casualidad y fuerzas selectivas significaba que algunas de ellas permanecieron donde siempre habían estado. Entre las posibles razones están el tamaño y la hidrofobicidad de las proteínas microbianas, o alteraciones menores en el código genético. En principio, razona la hipótesis «trivial», todos los genes mitocondriales restantes *podrían* transferirse al núcleo, aunque se requeriría algo de ingeniería genética para modificar su secuencia como fuera necesario, y la célula podría funcionar perfectamente bien. Hay algunos investigadores que trabajan activamente en la transferencia de genes mitocondriales al núcleo, sobre la base de que dicha transferencia podría evitar el envejecimiento (más sobre este tema en el capítulo 7). Este es un problema plagado de desafíos, lo que no es una empresa trivial en el uso coloquial del término; pero es trivial en el sentido de que dichos investigadores creen que

no hay necesidad de que los genes permanezcan en las mitocondrias. Piensan que hay beneficios reales en transferirlos al núcleo. Que tengan mucha suerte.

No estoy de acuerdo con su razonamiento. La hipótesis «necesaria» aduce que las mitocondrias han conservado genes porque necesitan genes; sin ellos, las mitocondrias no podrían existir en absoluto. La causa es inmodificable: no es posible transferir estos genes al núcleo ni siquiera en principio. ¿Por qué no? La respuesta, en mi opinión, procede de John Allen, un bioquímico y colega de toda la vida. Creo en su respuesta no porque sea mi amigo; más bien al contrario. Nos hicimos amigos en parte porque creo en su respuesta. Allen tiene una mente fértil y ha propuesto varias hipótesis originales, que ha pasado décadas comprobando y sobre alguna de las cuales hemos estado discutiendo durante años. En este caso particular, Allen tiene buenas pruebas en favor de la argumentación de que las mitocondrias (y los cloroplastos, por razones similares) han conservado genes porque son necesarios para controlar el acoplamiento quimiosmótico. Si se transfieren los restantes genes mitocondriales al núcleo, dice su razonamiento, la célula acabará por morir, no importa lo cuidadosamente ajustados que los genes estén a su nuevo hogar. Los genes mitocondriales han de estar en su sitio, junto a las membranas bioenergéticas a las que sirven. Me han dicho que el término político es «control de bronce».^[10] En una guerra, el control de oro es el gobierno central, que establece la estrategia a largo plazo; el control de plata es el mando del ejército, que planifica la distribución de la mano de obra o el armamento usado; pero una guerra se gana o se pierde sobre el terreno, bajo el mando del control de bronce, que son los valientes hombres o mujeres que realmente se enfrentan al enemigo, que toman las decisiones tácticas, que inspiran a sus tropas, y que la historia recuerda como grandes soldados. Los genes mitocondriales son el control de bronce, los que toman las decisiones sobre el terreno.

¿Por qué son necesarias tales decisiones? En el capítulo 2 discutimos el auténtico poder de la fuerza protón motriz. La membrana interna mitocondrial tiene un potencial eléctrico de unos 150-200 milivolts. Puesto que la membrana sólo tiene 5 nanómetros de espesor, señalamos que esto se traduce en una intensidad de campo de 30 millones de volts por metro, igual a un relámpago. ¡Pobres de nosotros si perdemos el control sobre una tal carga eléctrica! La sanción no es simplemente una pérdida de la síntesis de ATP, aunque esto por sí solo ya sería grave. La imposibilidad de transferir adecuadamente electrones a lo largo de las cadenas respiratorias hasta el oxígeno (u otros aceptores de electrones) puede conducir a una especie de

cortocircuito eléctrico, en el que los electrones se libran de reaccionar directamente con el oxígeno o el nitrógeno, para formar «radicales libres» reactivos. La combinación de disminución de los niveles de ATP, despolarización de las membranas bioenergéticas y descarga de radicales libres es el clásico desencadenante para la «muerte celular programada», que ya señalamos anteriormente que está muy extendida, incluso en las bacterias unicelulares. En esencia, los genes mitocondriales pueden responder a cambios locales en las condiciones, modulando el potencial de membrana dentro de límites modestos antes de que los cambios se hagan catastróficos. Si estos genes fueran desplazados al núcleo, la hipótesis es simplemente que las mitocondrias perderían el control sobre el potencial de membrana a los pocos minutos de cualquier cambio serio en la tensión de oxígeno o en la disponibilidad de sustrato, o de pérdida de radicales libres, y la célula moriría.

Necesitamos respirar continuamente para seguir vivos y para ejercer un fino control sobre los músculos del diafragma, el pecho y la garganta. Al nivel de las mitocondrias, los genes mitocondriales modulan la respiración de una forma muy parecida, asegurando que la salida siempre está ajustadamente adaptada a la demanda. No hay otra razón lo suficientemente grande para explicar la retención universal de los genes mitocondriales.

Esto es más que una razón «necesaria» para que los genes permanezcan en las mitocondrias. Es una razón necesaria para que los genes estén situados cerca de las membranas bioenergéticas, se hallen estas donde se hallen. Es sorprendente que las mitocondrias hayan conservado invariablemente el mismo y reducido subconjunto de genes en todos los eucariotas capaces de respiración. En las pocas ocasiones en que las células perdieron totalmente los genes de las mitocondrias, también perdieron la capacidad de respirar. Los hidrogenosomas y los mitosomas (los orgánulos especializados derivados de las mitocondrias que se encuentran en los arqueozoos) han perdido generalmente todos sus genes, y en el canje han perdido la capacidad de acoplamiento quimiosmótico. Por el contrario, las bacterias gigantes de las que se habló anteriormente tienen siempre genes (o más bien genomas enteros) colocados directamente sobre sus membranas bioenergéticas. Para mí el caso lo cierran las cianobacterias, con su retorcida membrana interna. Si los genes son necesarios para controlar la respiración, entonces las cianobacterias tendrían que poseer copias múltiples de su genoma completo, de manera muy parecida a las bacterias gigantes, aunque son sustancialmente menores. Los tienen. Las cianobacterias más complejas suelen tener varios cientos de copias de su genoma completo. Al igual que con las bacterias gigantes, esto limita su

disponibilidad de energía por gen: no pueden aumentar el tamaño de ningún genoma hasta el tamaño del genoma nuclear de un eucariota, porque están obligados en cambio a acumular múltiples genomas bacterianos pequeños.

He aquí, pues, la razón por la que las bacterias no pueden hincharse hasta el tamaño de los eucariotas. Sencillamente, internalizar sus membranas bioenergéticas y expandirse en tamaño no funciona. Necesitan situar genes cerca de sus membranas, y la realidad, en ausencia de endosimbiosis, es que dichos genes se encuentran en forma de genomas enteros. No hay beneficio en términos de energía por gen en hacerse mayor, excepto cuando el tamaño grande se consigue mediante endosimbiosis. Sólo entonces la pérdida de genes es posible, y sólo entonces puede la reducción de los genomas mitocondriales alimentar la expansión del genoma nuclear en varios órdenes de magnitud, hasta el tamaño de los eucariotas.

Quizá el lector haya pensado en otra posibilidad: el uso de plásmidos bacterianos, anillos de DNA semiindependientes que en ocasiones pueden portar decenas de genes. ¿Por qué no podrían los genes para la respiración ser colocados en un plásmido grande, y después situar múltiples copias de dicho plásmido cerca de las membranas? Existen potencialmente dificultades logísticas intratables con esta posibilidad, pero ¿podría funcionar en principio? Creo que no. Entre los procariotas no hay ventaja en ser mayor por su propio bien, y ninguna ventaja en tener más ATP del necesario. Las bacterias pequeñas no andan cortas de ATP: tienen muchísimo. Ser un poco mayor y tener un poco más de ATP no aporta ningún beneficio; es mejor ser un poco más pequeño y tener el ATP justo... y replicarse más deprisa. Una segunda desventaja de expandirse en volumen por su propio bien es que se necesitan líneas de suministro para servir a regiones remotas de la célula. Una célula grande necesita enviar cargamentos a todos los distritos, y los eucariotas hacen exactamente esto. Pero tales sistemas de transporte no surgen evolutivamente de la noche al día. Esto toma muchas generaciones, durante cuyo tiempo sería necesario que hubiera alguna otra ventaja en ser mayor. De modo que los plásmidos no funcionan: ponen el carro delante de los caballos. Con mucho, la solución más sencilla al problema de la distribución es simple: evitarla totalmente, tener múltiples copias de un genoma completo, cada una de las cuales controla un volumen «bacteriano» de citoplasma, como en las bacterias gigantes.

Así pues, ¿cómo se libraron los eucariotas del bucle del tamaño, y desarrollaron complejos sistemas de transporte? ¿Qué diferencia hay entre una célula grande con múltiples mitocondrias, cada una de las cuales tiene su

propio genoma del tamaño de un plásmido, y una célula gigante con múltiples plásmidos, dispersados para controlar la respiración? La respuesta es que la transacción en el origen de los eucariotas no tuvo nada que ver con el ATP, tal como señalaron Bill Martin y Miklos Müller en su hipótesis del primer eucariota. Martin y Müller proponen una sintrofia metabólica entre la célula patrón y sus endosimbiontes, lo que significa que intercambian los sustratos de crecimiento, no sólo la energía. La hipótesis del hidrógeno sugiere que los primeros endosimbiontes proporcionaron el hidrógeno necesario para el crecimiento a sus células patrón de metanógenos. Aquí no hemos de preocuparnos por los detalles. La cuestión es que sin su sustrato (hidrógeno en este caso) las células patrón no pueden crecer en absoluto. Los endosimbiontes proporcionan *todo* el sustrato necesario para crecer. Cuantos más endosimbiontes, más sustrato y más rápidamente pueden crecer las células del patrón; y mejor les va también a los endosimbiontes. Así pues, en el caso de las endosimbiosis, las células mayores sí que se benefician porque contienen más endosimbiontes, y por lo tanto consiguen más combustible para crecer. Lo harán todavía mejor a medida que desarrollen redes de transporte para sus propios endosimbiontes. Esto coloca casi literalmente a los caballos (el suministro de energía) delante del carro (el transporte).

A medida que los endosimbiontes pierden genes, sus propias demandas de ATP se reducen. He aquí una ironía. La respiración celular produce ATP a partir de ADP, y a medida que el ATP es descompuesto en ADP, produce trabajo en la célula. Si el ATP no se consume, entonces todo el depósito de ADP se convierte en ATP, y la respiración termina por detenerse. En estas condiciones la cadena respiratoria acumula electrones, y se torna muy «reducida» (esto se ampliará en el capítulo 7). Entonces es reactiva con el oxígeno, y pierde radicales libres que pueden dañar las proteínas y el DNA circundantes, o incluso desencadenar la muerte celular. La evolución de una proteína clave, la transportadora de ADP-ATP, permitió a la célula patrón purgar el ATP de los endosimbiontes para sus propios fines, pero resulta revelador que también resolvió este problema para los endosimbiontes. Al purgar el exceso de ATP y volver a suministrar ADP a los endosimbiontes, la célula patrón redujo la pérdida de radicales libres dentro del endosimbionte, con lo que redujo el riesgo de lesiones y de muerte celular. Esto ayuda a explicar por qué era en interés tanto de la célula patrón como de los endosimbiontes «quemar» ATP en proyectos de construcción extravagantes, como un citoesqueleto dinámico.^[11] Pero el punto clave es que hubo ventajas en cada fase de la relación endosimbiótica, a diferencia de los plásmidos, que

no proporcionan ningún beneficio por ser mayores o por tener más ATP por propio mérito.

El origen de la célula eucariota fue un acontecimiento singular. Aquí en la Tierra ocurrió una sola vez en 4.000 millones de años de evolución. Cuando se considera en términos de genomas e información, esta peculiar trayectoria es casi imposible de comprender. Pero cuando se considera en términos de energía y de la estructura física de las células cobra mucho sentido. Hemos visto cómo el acoplamiento quimiosmótico pudo haber surgido en fumarolas hidrotermales alcalinas, y por qué permaneció universal en bacterias y arqueos por toda la eternidad. Hemos visto que el acoplamiento quimiosmótico hizo posible la maravillosa adaptabilidad y versatilidad de los procariotas. Es probable que dichos factores también sucedan en otros planetas, ya desde los orígenes de la vida a partir de poco más que roca, agua y CO₂. Ahora también vemos por qué la selección natural, operando sobre infinitas poblaciones de bacterias a lo largo de períodos de tiempo infinitos, no puede dar origen a células grandes y complejas, lo que conocemos como eucariotas, como no sea mediante una rara y estocástica simbiosis.

No existe una trayectoria innata o universal hacia la vida compleja. El universo no está preñado de la idea de nosotros. La vida compleja podría surgir en otra parte, pero es improbable que sea común, por las mismas razones que no surgió repetidamente aquí. La primera parte de la explicación es simple: las endosimbiosis entre procariotas no son comunes (aunque conocemos un par de ejemplos, de modo que sabemos que pueden suceder). La segunda parte es menos evidente, y tiene pinta de la visión de Sartre de que el infierno son los demás. La intimidad de la endosimbiosis podría haber roto el punto muerto sin fin de las bacterias, pero en el capítulo siguiente veremos que el nacimiento atormentado de esta nueva entidad, la célula eucariota, explica en parte por qué tales sucesos ocurren muy rara vez, y por qué toda la vida compleja comparte tantos rasgos peculiares, desde el sexo a la muerte.

El sexo y los orígenes de la muerte



La naturaleza aborrece el vacío, dijo Aristóteles. Dos milenios después, Newton se hizo eco de la idea. A ambos les preocupaba lo que llena el espacio; Newton creía que era una sustancia misteriosa conocida como el éter. En física, la idea cayó en descrédito en el siglo xx, pero el *horror vacui* conserva toda su fuerza en ecología. La ocupación de todos los espacios ecológicos queda perfectamente captada por una antigua rima: «Las pulgas grandes tienen pulgas pequeñas en su dorso que las muerden; las pulgas pequeñas tienen pulgas más pequeñas, y así *ad infinitum*». Todos los nichos concebibles están ocupados, y cada especie está exquisitamente adaptada a su propio espacio. Cada planta, cada animal, cada bacteria, es un hábitat en sí mismo, una jungla de oportunidades para todo tipo de genes saltadores, virus y parásitos, por no decir nada de los grandes depredadores. Cualquier cosa y todo vale.

Excepto que no es así. Sólo lo parece. El tapiz infinito de la vida no es más que una apariencia, con un agujero negro en su meollo. Ya es hora de abordar la mayor de las paradojas en biología: ¿por qué la vida en la Tierra está dividida en procariotas, que carecen de complejidad morfológica, y eucariotas, que comparten un número enorme de propiedades intrincadas, ninguna de las cuales se encuentra en los procariotas? Hay una brecha, una sima, un vacío entre ambos, que la naturaleza tendría realmente que aborrecer. Todos los eucariotas lo comparten más o menos todo; todos los procariotas tienen, desde un punto de vista morfológico, prácticamente nada. No hay mejor ilustración del dogma bíblico de la desigualdad: «Pues al que tiene se le dará».^[1]

En el capítulo anterior vimos que una endosimbiosis entre dos procariotas deshizo el bucle sin fin de la simplicidad. No es fácil para una bacteria introducirse dentro de otra y sobrevivir allí durante interminables

generaciones, pero conocemos unos pocos ejemplos, de modo que sabemos que ocurre, aunque sea raramente. Pero una célula dentro de una célula fue sólo el principio, un momento trascendental en la historia de la vida, pero no más que esto. Es sólo una célula dentro de una célula. De alguna manera hemos de trazar una ruta desde aquí hasta el nacimiento de la verdadera complejidad: hasta una célula que ha acumulado todo lo que es común a todos los eucariotas. Empezamos con las bacterias, que carecen de casi todos los caracteres complejos, y terminamos con eucariotas completos, células con un núcleo, una plétora de membranas y compartimentos internos, un esqueleto celular dinámico y comportamiento complejo, como el sexo. Las células eucariotas expandieron el tamaño del genoma y el tamaño físico unos cuatro o cinco órdenes de magnitud. El último antepasado común de los eucariotas había acumulado todos estos rasgos; el punto de partida, una célula dentro de una célula, no tenía ninguno. No hay supervivientes intermedios, prácticamente nada que nos diga cómo o por qué evolucionó ninguno de estos rasgos complejos de los eucariotas.

A veces se ha dicho que la endosimbiosis que lanzó a los eucariotas no era darwiniana: que no fue una sucesión gradual de pequeños pasos sino un salto repentino a lo desconocido, que creó un «monstruo prometedor». Hasta cierto punto esto es cierto. He afirmado que la selección natural, actuando sobre poblaciones infinitas de procariotas a lo largo de infinitos períodos de tiempo, nunca producirá células eucariotas complejas excepto mediante una endosimbiosis. Tales acontecimientos no pueden representarse sobre un árbol de la vida estándar con bifurcaciones. La endosimbiosis es la bifurcación hacia atrás, en la que las ramas no se ramifican, sino que se fusionan. Pero una endosimbiosis es un acontecimiento singular, un momento en la evolución que no puede producir un núcleo ni ninguno de los demás caracteres arquetípicos de los eucariotas. Lo que sí que hizo fue poner en marcha una serie de acontecimientos, que son perfectamente darwinianos en el sentido normal del término.

De modo que no estoy diciendo que el origen de los eucariotas fuera no darwiniano, sino que el paisaje selectivo fue transformado por una endosimbiosis singular entre procariotas. Después de esto, fue Darwin a lo largo de todo el camino. La pregunta es: ¿cómo alteró el curso de la selección natural la adquisición de endosimbiontes? ¿Ocurrió de una manera predecible, que podría seguir un curso similar en otros planetas, o acaso la eliminación de las limitaciones energéticas abrió las compuertas a la evolución sin trabas? Argumentaré que al menos algunos de los caracteres universales de los

eucariotas se forjaron en la relación íntima entre célula patrón y endosimbionte, y que como tales son predecibles a partir de primeros principios. Dichos rasgos incluyen el núcleo, el sexo, dos sexos e incluso la línea germinal inmortal, progenitora del cuerpo mortal.

Empezar con una endosimbiosis impone de inmediato algunas limitaciones en el orden de los acontecimientos; el núcleo y los sistemas de membrana tuvieron que haber surgido después de la endosimbiosis, por ejemplo. Pero también impone algunas limitaciones a la velocidad a la que la evolución tuvo que haber operado. Fácilmente se combinan evolución darwiniana y gradualismo, pero ¿qué significa exactamente «gradual»? Significa simplemente que no hay grandes saltos a lo desconocido, que todos los cambios *adaptativos* son pequeños y discretos. Esto no es así si consideramos los cambios en el propio genoma, que puede adoptar la forma de grandes supresiones, duplicaciones, transposiciones o reconexión abrupta como resultado de que genes reguladores sean conectados o desconectados de forma inapropiada. Pero dichos cambios no son adaptativos; al igual que la endosimbiosis, alteran simplemente el punto de partida desde el que actúa la selección. Por ejemplo, sugerir que de alguna manera el núcleo surgió de repente es confundir la saltación genética con la adaptación. El núcleo es una estructura exquisitamente adaptada, no un simple repositorio para el DNA. Está compuesto de estructuras tales como el nucléolo, donde se fabrica nuevo RNA ribosómico a una escala colosal; la membrana nuclear doble, tachonada de poros que son complejos proteínicos de una belleza asombrosa (figura 26), cada uno de los cuales contiene decenas de proteínas que se conservan en todos los eucariotas; y la lámina elástica, una malla flexible de proteína que reviste la membrana nuclear que protege el DNA contra la tensión de cizalladura.

La cuestión es que dicha estructura es el producto de la selección natural que actuó a lo largo de períodos de tiempo extensos, y que requiere el refinamiento y la orquestación de cientos de proteínas distintas. Todo esto es un proceso puramente darwiniano. Pero ello no significa que tuviera que suceder lentamente en términos geológicos. En el registro fósil, estamos acostumbrados a ver largos períodos de estasis, interrumpidos ocasionalmente por períodos de cambio rápido. Este cambio es rápido en tiempo geológico, pero no necesariamente en términos de generaciones: simplemente, no se ve obstaculizado por las mismas limitaciones que se oponen al cambio bajo circunstancias normales. Sólo raras veces es la selección natural una fuerza para el cambio. De manera más común, se opone al cambio, eliminando las

variaciones de las cumbres de un paisaje adaptativo. Sólo cuando dicho paisaje experimenta algún tipo de cambio sísmico promueve la selección el cambio en lugar de la estasis. Y entonces puede operar de forma asombrosamente célere. El ojo es un buen ejemplo. Los ojos surgieron en la explosión del Cámbrico, aparentemente en el espacio de un par de millones de años. Cuando se está adormecido ante el ritmo de cientos de millones de años durante el casi eterno Precámbrico, 2 millones de años parecen indecentemente apresurados. ¿Por qué estasis durante tanto tiempo, y después este cambio de tiro rápido? Quizá debido a que aumentaron los niveles de oxígeno y entonces, por vez primera, la selección favoreció a los animales grandes y activos, depredadores y presas, con ojos y caparazones.^[2] Un famoso modelo matemático calculó cuánto tiempo le podría tomar a un ojo surgir por evolución desde una simple mancha fotosensible en algún tipo de gusano. La respuesta, suponiendo un ciclo biológico de un año, y no más del 1 % de cambio morfológico en cada generación, fue que bastarían sólo medio millón de años.

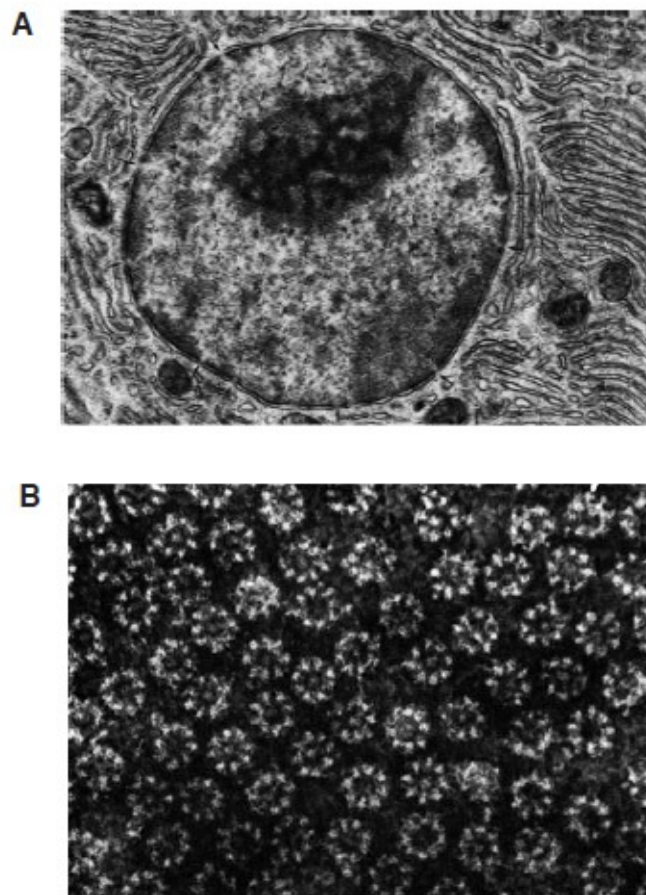


FIG. 26. **Poros nucleares.** Imágenes clásicas debidas al pionero de la microscopia electrónica Don Fawcett. Se ve claramente la doble membrana que rodea el núcleo eucariota, al igual que los poros regulares, que en A se señalan con flechas. Las áreas más oscuras dentro del núcleo son regiones

relativamente inactivas, en las que la cromatina está «condensada», mientras que las regiones más claras indican transcripción activa. Los «espacios» más claros cerca de los poros nucleares indican transporte activo hacia dentro y hacia fuera del núcleo. **B** muestra un conjunto de complejos de poros nucleares, cada uno de los cuales está compuesto por docenas de proteínas ensambladas para formar la maquinaria de importación y exportación. Las proteínas centrales en estos complejos de poros se conservan en todos los eucariotas, de ahí que los poros nucleares tuvieron que haber estado presentes en el LECA (el último antepasado común eucariota).

¿Cuánto tiempo le podría tomar a un núcleo aparecer por evolución? ¿O al sexo, o a la fagocitosis? ¿Por qué habría de tomar más tiempo que el del ojo? Este es un proyecto para el futuro: calcular el mínimo tiempo para que surja una forma eucariota a partir de un procariota. Antes de que valga la pena embarcarse en un proyecto de este tipo, necesitamos saber más acerca de la secuencia de acontecimientos implicados. Pero *prima facie* no hay razón para suponer que tuviera que tardar extensos períodos de tiempo medidos en cientos de millones de años. ¿Por qué no 2 millones de años? Suponiendo una división celular diaria, esto se acerca a mil millones de generaciones. ¿Cuántas se necesitan? Una vez se levantó el pie del freno energético que bloqueaba la evolución de la complejidad en los eucariotas, no veo ninguna razón por la que las células eucariotas no pudieran haber evolucionado en un período de tiempo relativamente breve. Comparado con los 3.000 millones de años de estasis de los procariotas, esto puede pasar por un salto repentino hacia delante; pero el proceso fue estrictamente darwiniano.

Precisamente porque es concebible que la evolución opere rápidamente, ello no significa que realmente lo hiciera. Pero hay fundamentos robustos para pensar que la evolución de los eucariotas ocurrió probablemente de manera rápida, en base al hecho de que la naturaleza aborrece el vacío. El problema es precisamente el hecho de que los eucariotas lo comparten todo, y los procariotas no tienen nada de eso. Esto implica inestabilidad. En el capítulo 1 consideramos los arquezoos, estos eucariotas unicelulares relativamente simples que antaño fueron confundidos con formas intermedias entre procariotas y eucariotas. Este grupo dispar resultó derivar de antepasados más complejos que poseían una dotación completa de todos los rasgos eucariotas. Pero, no obstante, son verdaderos intermedios *ecológicos*: ocupan el nicho de la complejidad morfológica entre los procariotas y los eucariotas. Llenan el vacío. A primera vista, entonces, no hay vacío: hay un espectro continuo de complejidad morfológica que va desde elementos genéticos parásitos hasta virus gigantes, desde bacterias a eucariotas simples, desde células complejas a organismos pluricelulares. No fue hasta fecha reciente, cuando se reveló que los arquezoos son unos impostores, que todo el horror del vacío se hizo evidente.

El hecho de que los arquezoos no se extinguieran por perder en la competencia con otras formas significa que las formas intermedias simples pueden medrar en este espacio. No hay razón por la que el mismo nicho ecológico no pudiera haber sido ocupado por formas intermedias evolutivas genuinas, células que carecían de mitocondrias, o de núcleo, o de peroxisomas, o de sistemas de membrana como el aparato de Golgi o el retículo endoplasmático. Si los eucariotas surgieron lentamente, a lo largo de decenas o cientos de millones de años, tuvo que haber habido muchas formas intermedias estables, células que carecían de varios de los rasgos propios de los eucariotas. Tuvieron que haber ocupado los mismos nichos intermedios que ahora ocupan los arquezoos. Algunos de ellos debieron de sobrevivir hasta la actualidad, como genuinos intermedios evolutivos en el vacío. ¡Pero no! No se ha encontrado ninguno, a pesar de una búsqueda larga e intensa. Si no se extinguieron debido a la competencia, entonces ¿por qué ninguno de ellos sobrevivió? Yo diría que porque eran genéticamente inestables. No había muchas maneras de atravesar el vacío, y la mayoría perecieron.

Esto implicaría un tamaño de población pequeño, lo que también tiene sentido. Una población grande indica éxito evolutivo. Si los eucariotas primitivos medraron, tuvieron que haberse extendido, ocupado nuevos espacios ecológicos, divergido. Tuvieron que haber sido genéticamente estables. Al menos algunos de ellos debieran haber sobrevivido. Pero esto no sucedió. Así pues, a primera vista, parece que lo más probable es que los primeros eucariotas fueran genéticamente inestables, y evolucionaran rápidamente en una población pequeña.

Hay otra razón para pensar que esto tuvo que ser cierto: el hecho de que todos los eucariotas comparten exactamente los mismos rasgos. ¡Piense el lector en lo peculiar que es esto! Todos compartimos los mismos rasgos con otros seres humanos, como la postura erecta, el cuerpo lampiño, los pulgares oponibles, el cerebro grande y una facilidad para el lenguaje, pues todos estamos relacionados por el abolengo y el entrecruzamiento. Sexo. Esta es la definición más simple de una especie: una población de individuos que se entrecruzan. Los grupos que no se entrecruzan divergen, y desarrollan por evolución rasgos distintos: se convierten en nuevas especies. Pero esto no ocurrió en el origen de los eucariotas. Todos los eucariotas comparten el mismo conjunto de rasgos básicos. Esto se parece mucho a una población que se entrecruza. Sexo.

¿Podría alguna otra forma de reproducción haber logrado el mismo punto final? No lo creo. La reproducción asexual (la clonación) conduce a una

profunda divergencia, pues diferentes mutaciones se acumulan en diferentes poblaciones. Estas mutaciones están sometidas a selección en ambientes dispares, y se enfrentan a diferentes ventajas y desventajas. La clonación puede producir copias idénticas, pero irónicamente esto acaba por impulsar la divergencia entre poblaciones a medida que se acumulan las mutaciones. En contraste, el sexo junta los rasgos en una población, mezclándolos y combinándolos por siempre, lo que se opone a la divergencia. El hecho de que los eucariotas compartan los mismos caracteres sugiere que surgieron en una población sexual con entrecruzamiento. A su vez, esto implica que su población era lo bastante pequeña para entrecruzarse. Aquellas células que en esta población no tuvieran sexo, no sobrevivieron. La Biblia tenía razón: «¡Qué estrecha es la puerta y qué angosta la senda que lleva a la vida, y cuán pocos los que dan con ella!». [3]

¿Y qué hay de la transferencia génica lateral, tan extendida como está en bacterias y arqueos? Al igual que el sexo, la transferencia génica lateral implica recombinación, y produce cromosomas «fluidos» con combinaciones cambiantes de genes. Pero a diferencia del sexo, la transferencia génica lateral no es recíproca y no implica la fusión o recombinación celular de todo el genoma. Es fragmentada y unidireccional: no combina los rasgos de una población, sino que aumenta la divergencia entre individuos. Consideremos simplemente *E. coli*. Una única célula puede contener unos 4.000 genes, pero el «metagenoma» (el número total de genes que se encuentra en diferentes cepas de *E. coli*, tal como lo define el RNA ribosómico) se acerca más a los 18.000 genes. El resultado de transferencia génica lateral incontrolada es que diferentes cepas difieren en hasta la mitad de sus genes: más variación que en todos los vertebrados considerados juntos. En resumen, ni la clonación ni la transferencia génica lateral, los modos de herencia dominantes en bacterias y arqueos, pueden explicar el enigma de la uniformidad en los eucariotas.

Si yo estuviera escribiendo esto hace una década, la idea de que el sexo surgió muy temprano en la evolución de los eucariotas habría tenido pocas pruebas que la sostuvieran; se consideraba que numerosas especies, entre ellas muchas amebas y arqueozoos cuyo origen se suponía muy antiguo, como *Giardia*, eran asexuales. Incluso en la actualidad, nadie ha cogido a *Giardia in flagrante*, en el acto del sexo microbiano. Pero lo que nos falta en historia natural lo compensamos en tecnología. Conocemos la secuencia de su genoma. Contiene los genes necesarios para la meiosis (división celular reductiva para producir gametos para el sexo) en perfecto orden de funcionamiento, y la estructura de su genoma atestigua una recombinación

sexual regular. Lo mismo vale para más o menos todas las demás especies que hemos estudiado. Con la excepción de eucariotas que han devenido asexuales secundariamente, que por lo general se extinguen con rapidez, todos los eucariotas conocidos son sexuales. Podemos aceptar que su antepasado común también lo era. En resumen: el sexo surgió muy rápidamente en la evolución de los eucariotas, y *sólo* la evolución del sexo en una población pequeña e inestable puede explicar por qué todos los eucariotas comparten tantos rasgos comunes.

Esto nos lleva a la cuestión de este capítulo. ¿Hay algo acerca de una endosimbiosis entre dos procariotas que pudiera provocar la evolución del sexo? Seguro que sí, y además muchas más cosas.

El secreto en la estructura de nuestros genes

Los eucariotas poseen «genes en fragmentos». Pocos descubrimientos de la biología del siglo xx produjeron una sorpresa mayor. Nos habían engañado los primeros estudios sobre genes bacterianos, y pensábamos que los genes son como cuentas en una sarta, todos alineados siguiendo un orden apropiado en nuestros cromosomas. Tal como dijo el genetista David Penny: «Me sentiría muy orgulloso de haber servido en el comité que diseñó el genoma de *E. coli*. Sin embargo, no hay manera de que admitiera haber participado en el comité que diseñó el genoma humano. Ni siquiera un comité universitario podría haber hecho una chapuza tan torpe».

Así pues, ¿qué fue lo que salió mal? Los genes de los eucariotas son un caos. Están compuestos por secuencias relativamente cortas que codifican fragmentos de proteínas, interrumpidas por largos trechos de DNA no codificante, conocidos como intrones. Hay típicamente varios intrones por gen (que generalmente se define como un tramo de DNA que codifica una única proteína). Los intrones varían enormemente en longitud, pero a menudo son sustancialmente más largos que las mismas secuencias codificadoras de proteínas. Siempre se copian en la plantilla de RNA que especifica la secuencia de aminoácidos en la proteína, pero después son cortados y empalmados antes de que el RNA alcance los ribosomas, las grandes fábricas constructoras de proteínas del citoplasma. Esta no es una tarea fácil. Se consigue por otra notable nanomáquina proteínica conocida como espliceosoma. Volveremos pronto a la importancia del espliceosoma. Por ahora, señalemos simplemente que todo el procedimiento es una manera extraña e indirecta de hacer las cosas. Cualquier fallo en el corte y empalme

de esos intrones significa que se suministran a los ribosomas resmas enteras de código de RNA absurdo, que se ponen a trabajar y sintetizan las proteínas absurdas. Los ribosomas están tan dedicados a sus trámites burocráticos como un funcionario kafkiano.

¿Por qué tienen los eucariotas genes en fragmentos? Hay unos pocos beneficios conocidos. Pueden montarse proteínas diferentes a partir del mismo gen mediante corte y empalme diferencial, lo que permite el virtuosismo recombinatorio del sistema inmune, por ejemplo. Diferentes pedacitos de proteína se recombinan de maneras maravillosas para formar miles de millones de anticuerpos distintos, que son capaces de unirse prácticamente a cualquier proteína bacteriana o vírica, con lo que ponen en marcha las máquinas de matar del sistema inmune. Pero los sistemas inmunes son invenciones tardías de animales grandes y complejos. ¿Acaso hubo una ventaja previa? En la década de 1970, uno de los decanos de la biología evolutiva del siglo xx, Ford Doolittle, sugirió que los intrones pueden remontarse a los mismos orígenes de la vida en la Tierra: una idea conocida como la hipótesis de los «intrones tempranos». La idea era que los genes primitivos, que carecían de la compleja maquinaria moderna de reparación del DNA, debieron haber acumulado errores muy rápidamente, lo que los hacía muy propensos a la fusión mutacional. Dada una elevada tasa de mutación, el número de mutaciones que se acumula depende de la longitud del DNA. Sólo los genomas pequeños pudieron evitar posiblemente la fusión. Los intrones fueron una respuesta. ¿Cómo codificar un gran número de proteínas con un tramo corto de DNA? Simplemente recombinando pequeños fragmentos. Es una idea hermosa, que todavía tiene unos cuantos partidarios, si no el mismo Doolittle. La hipótesis, como todas las buenas hipótesis, hace varias predicciones; lamentablemente, resulta que estas no son ciertas.

La principal predicción es que los eucariotas tuvieron que haber aparecido primero por evolución. Sólo los eucariotas poseen intrones verdaderos. Si los intrones eran el estado ancestral, entonces los eucariotas tuvieron que haber sido las primeras células, precediendo a las bacterias y los arqueos, que debieron perder sus intrones más tarde mediante selección para adelgazar su genoma. Esto no tiene sentido filogenético. La era moderna de la secuenciación de genomas completos muestra de manera incontrovertible que los eucariotas surgieron de una célula patrón arqueana y de un endosimbionte bacteriano. La rama más profunda en el árbol de la vida se encuentra entre arqueos y bacterias; los eucariotas surgieron en época más reciente, una

opinión que también es consistente con el registro fósil y con las consideraciones energéticas del último capítulo.

Pero si los intrones no son un estado ancestral, ¿de dónde vinieron, y por qué? La respuesta parece ser el endosimbionte. Dije que en las bacterias no hay «intrones verdaderos», pero sus precursores casi con toda seguridad son bacterianos, o más bien, parásitos genéticos bacterianos, que reciben el nombre técnico de «intrones autoempalmantes móviles del grupo II». No se preocupe el lector por las palabras. Los intrones móviles son sólo fragmentos de DNA egoísta, genes saltadores que se autocopian en el genoma. Pero no debiera decir «sólo». Son máquinas notables y resueltas. Son leídas en RNA de la manera normal, pero después saltan a la vida (¿qué otra palabra hay?), constituyendo pares de «tijeras» de RNA. Estas cortan y empalman los parásitos de las transcripciones más largas de RNA, minimizando el daño a la célula huésped, para formar complejos activos que codifican una transcriptasa inversa: un enzima capaz de convertir de nuevo el RNA en DNA. Estos insertan copias del intrón de nuevo en el genoma. De modo que los intrones son genes parásitos, que se cortan y empalman a sí mismos en los genomas bacterianos.

«Las pulgas grandes tienen pulgas pequeñas en su dorso que las muerden...» ¡Quién hubiera pensado que el genoma fuera un pozo de serpientes, que bulle de parásitos ingeniosos que van y vienen a su gusto! Pero esto es lo que es. Probablemente estos intrones móviles son antiguos. Se encuentran en los tres dominios de la vida, y a diferencia de los virus no necesitan nunca abandonar la seguridad de la célula patrón. Son copiados fielmente cada vez que la célula patrón se divide. La vida ha aprendido simplemente a vivir con ellos.

Y las bacterias son totalmente capaces de habérselas con ellos. No sabemos cómo. Podría ser simplemente la intensidad de la selección que actúa sobre poblaciones grandes. Las bacterias con intrones en malas posiciones, que interfieren de alguna manera con sus genes, simplemente pierden en la batalla selectiva con las células que no tienen intrones mal colocados. O quizá los propios intrones se adaptan e invaden regiones periféricas del DNA que no molestan demasiado a sus células patrón. A diferencia de los virus, que pueden sobrevivir por su cuenta, y por lo tanto no les importa mucho matar a sus células patrón, los intrones móviles perecen con sus patrones, de modo que no ganan nada con obstruirlos. El lenguaje que mejor se presta a analizar este tipo de biología es el de la economía: las matemáticas de costes y beneficios, el dilema del prisionero, la teoría de juegos. Sea como sea, el

hecho es que los intrones móviles no son muy abundantes en las bacterias o los arqueos, y no se encuentran dentro de los propios genes (por lo tanto, desde el punto de vista técnico, no son intrones en absoluto), sino que se acumulan a densidades bajas en las regiones intergénicas. Es improbable que un genoma bacteriano típico contenga más de unos 30 intrones móviles (en 4.000 genes), en comparación con decenas de miles de intrones en los eucariotas. El reducido número de intrones en las bacterias refleja el equilibrio a largo plazo de costes y beneficios, al actuar el resultado de la selección sobre ambas partes a lo largo de muchas generaciones.

Este es el tipo de bacteria que entró en una endosimbiosis con una célula huésped arqueana hace entre 1.500 y 2.000 millones de años. El equivalente moderno más cercano es una α -proteobacteria de algún tipo, y sabemos que las α -proteobacterias modernas contienen un bajo número de intrones móviles. Pero ¿qué conecta a estos antiguos parásitos genéticos con la estructura de genes eucariotas? Poco más que el mecanismo detallado de las tijeras de RNA que cortan y empalman los intrones móviles bacterianos, y la simple lógica. Mencione los espliceosomas hace unos pocos párrafos: son las nanomáquinas proteínicas que cortan los intrones de nuestras propias transcripciones de RNA. El espliceosoma no sólo está hecho de proteínas: en su núcleo hay un par de tijeras de RNA, ni más ni menos. Estas cortan y empalman intrones eucariotas mediante un mecanismo revelador que delata su abolengo como intrones autoempalmantes bacterianos (figura 27).

Y esto es todo. No hay nada acerca de la secuencia genética de los propios intrones que sugiera que derivan de bacterias. No codifican proteínas como la transcriptasa inversa, no se autoempalman dentro y fuera del DNA, no son parásitos genéticos móviles, son simplemente trechos lumpen de DNA que están allí y no hacen nada.^[4] Pero estos intrones muertos, descompuestos por mutaciones que los perforaron por debajo de la línea de flotación, están ahora corruptos e irreconocibles, y son mucho más peligrosos que si fueran parásitos vivos. Ya no pueden cortarse. Han de ser eliminados por la célula patrón. Y lo son, utilizando tijeras que en otro momento fueron requisadas a sus primos vivos. El espliceosoma es una máquina eucariota basada en un parásito bacteriano.

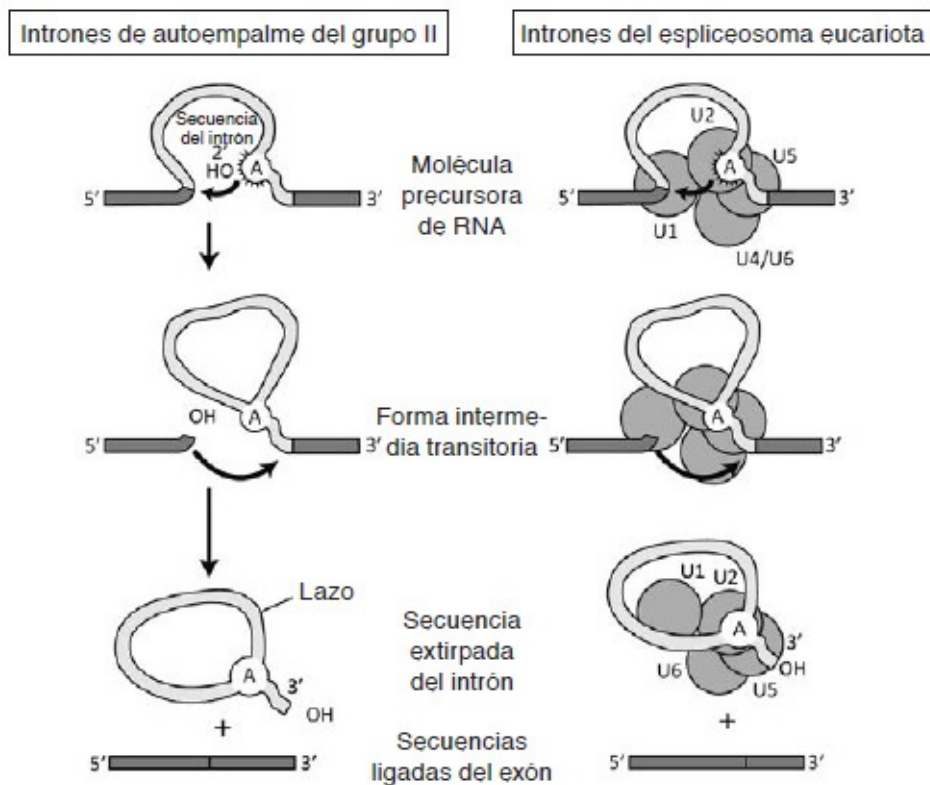


FIG. 27. **Intrones móviles de autoempalme y el espliceosoma.** Los genes eucariotas están compuestos de exones (secuencias que codifican proteínas) e intrones: secuencias largas, que no codifican, insertadas en genes, que son cortadas del código de RNA antes de que la proteína se sintetice. Los intrones parecen derivar de elementos de DNA parásito que se encuentran en genomas bacterianos (panel de la izquierda), pero deteriorados por mutaciones hasta secuencias inertes en genomas de eucariotas. Han de ser eliminados directamente por el espliceosoma (panel de la derecha). La base para esta argumentación es el mecanismo de corte y empalme que se muestra aquí. El parásito bacteriano (panel de la izquierda) se empalma consigo mismo para formar una secuencia de intrón extirpada que codifica una transcriptasa inversa que puede convertir copias de los genes parásitos en secuencias de DNA, e insertar múltiples copias en el genoma bacteriano. El espliceosoma eucariota (panel de la derecha) es un complejo proteínico grande, pero su función depende de un RNA catalítico (ribozima) en su centro, que comparte exactamente el mismo mecanismo de corte y empalme. Esto sugiere que el espliceosoma, y por extensión los intrones eucariotas, proceden de los intrones móviles que se autoempalman del grupo II, que el endosimbionte bacteriano liberó en los inicios de la evolución de los eucariotas.

He aquí la hipótesis, planteada en un emocionante artículo de 2006 por Eugene Koonin, un bioinformático norteamericano de origen ruso, y Bill Martin. En el origen de los eucariotas, decían, el endosimbionte soltó una descarga de parásitos genéticos sobre la célula patrón inadvertida. Estos proliferaron por todo el genoma en una invasión temprana de intrones, que esculpió los genomas eucariotas e impulsó la evolución de caracteres importantes como el núcleo. Yo añadiría el sexo. Admito que todo esto parece fantasía, un relato evolutivo «impecable» basado en la endeble evidencia de un par de tijeras incriminadoras. Pero la idea viene respaldada por la estructura detallada de los propios genes. El elevado número de intrones

(decenas de miles) combinado con su posición física dentro de los genes eucariotas es un testimonio mudo de su antiguo abolengo. Dicho abolengo va más allá de los propios intrones, y habla de la relación íntima y torturada entre patrón y endosimbionte. Aunque estas ideas no sean toda la verdad, creo que son la *clase* de respuestas que buscamos.

Los intrones y el origen del núcleo

Las posiciones de muchos intrones se conservan en todos los eucariotas. Esta es otra curiosidad inesperada. Tomemos un gen que codifica una proteína que está implicada en metabolismo celular básico que se encuentra en todos los eucariotas, por ejemplo la citrato sintasa. Encontraremos el mismo gen en nosotros, así como en algas marinas, setas, árboles y amebas. A pesar de divergir algo en la secuencia a lo largo del incomprensible número de generaciones que nos separan de nuestro común antepasado con los árboles, la selección natural ha actuado para conservar su función, y con ella su secuencia específica de genes. Esta es una magnífica ilustración de abolengo compartido, y la base molecular de la selección natural. Lo que nadie esperaba es que dichos genes contuvieran típicamente dos o tres intrones, que con frecuencia están insertados exactamente en las mismas posiciones en árboles y humanos. ¿Por qué habría de ser así? Sólo hay dos explicaciones plausibles. O bien los intrones se insertaron en los mismos lugares de forma independiente, porque estos lugares concretos fueron favorecidos por la selección por alguna razón, o bien se insertaron antaño en el antepasado común de los eucariotas y después se transmitieron a sus descendientes. Algunos de dichos descendientes pudieron haberlos perdido, desde luego.

Si sólo hubiera un puñado de casos conocidos, podríamos preferir la primera interpretación, pero el hecho de que miles de intrones estén insertados exactamente en las mismas posiciones en cientos de genes compartidos en todos los eucariotas hace que esto parezca implausible. El linaje compartido es con mucho la explicación más parsimoniosa. Si es así, entonces tuvo que haber habido una oleada temprana de invasión de intrones, poco después del origen de la célula eucariota, que para empezar fue responsable de implantar todos estos intrones. A continuación, después de ello tuvo que haber existido algún tipo de corrupción mutacional de los intrones, que les privó de su movilidad, conservando sus posiciones en todos los eucariotas posteriores, como los perfiles de cadáveres trazados con tiza indeleble.

Hay asimismo otra razón convincente que está a favor de una invasión temprana de intrones. Podemos distinguir entre diferentes tipos de genes, conocidos como *ortólogos* y *parálogos*. Los ortólogos son básicamente los mismos genes que realizan la misma función en diferentes especies, heredados de un antepasado común, como en el ejemplo que acabamos de considerar. De modo que todos los eucariotas poseen un ortólogo del gen para la citrato sintasa, que todos heredamos de nuestro antepasado común. El segundo grupo de genes, los parálogos, comparten asimismo un antepasado común, pero en este caso el gen ancestral se duplicó *dentro de la misma célula*, a menudo en múltiples ocasiones, para dar una familia de genes. Tales familias pueden contener hasta 20 o 30 genes, cada uno de los cuales suele terminar especializándose en una tarea ligeramente distinta. Un ejemplo es la familia de la hemoglobina, de unos 10 genes, todos los cuales codifican proteínas muy parecidas, cada una de las cuales sirve a una finalidad algo diferente. En esencia, los ortólogos son genes equivalentes en especies diferentes, mientras que los parálogos son miembros de una familia de genes en el mismo organismo. Pero, naturalmente, pueden encontrarse asimismo familias enteras de parálogos en especies diferentes, heredados de su antepasado común. Así, todos los mamíferos tienen familias de genes parálogos de la hemoglobina.

Podemos descomponer estas familias de genes parálogos en parálogos antiguos o recientes. En un ingenioso estudio, Eugene Koonin hizo exactamente esto. Definió los parálogos *antiguos* como familias de genes que se encuentran en todos los eucariotas, pero que no están duplicados en ningún procariota. Por lo tanto, podemos situar la ronda de duplicaciones de genes que dieron origen a la familia de genes como un acontecimiento temprano en la evolución de los eucariotas, antes de la evolución del último antepasado común de los eucariotas. Los parálogos *recientes*, en cambio, son familias de genes que sólo se encuentran en determinados grupos de eucariotas, como animales o plantas. En este caso, podemos concluir que las duplicaciones tuvieron lugar en fecha más reciente, durante la evolución de aquel grupo concreto.

Koonin predijo que si realmente hubo una invasión de intrones durante la evolución temprana de los eucariotas, entonces los intrones móviles tuvieron que haberse insertado al azar en genes diferentes. Ello se debe a que los parálogos antiguos se duplicaban activamente durante el mismo período. Si la invasión temprana de intrones no se hubiera calmado todavía, entonces los intrones móviles todavía estarían insertándose en nuevas posiciones en

diferentes miembros de la creciente familia de genes parálogos. En cambio, las duplicaciones más recientes de parálogos tuvieron lugar mucho después del fin de la invasión temprana de intrones que se postula. Sin nuevas inserciones, las antiguas posiciones de los intrones tuvieron que conservarse en nuevas copias de dichos genes. En otras palabras, los parálogos antiguos deberían tener una conservación mala de la posición de los intrones en comparación con los parálogos recientes. Esto es verdad en un grado notable. Prácticamente todas las posiciones de los intrones se conservan en los parálogos recientes, mientras que hay una muy pobre conservación de los intrones en los parálogos antiguos, exactamente como se había predicho.

Todo esto sugiere que los primeros eucariotas padecieron realmente una invasión de intrones móviles procedentes de sus propios endosimbiontes. Pero si fue así, ¿por qué proliferaron estos en los eucariotas primitivos cuando son mantenidos bajo un férreo control tanto en las bacterias como en los arqueos? Hay dos respuestas posibles, y hay probabilidades de que ambas sean ciertas. La primera razón es que los eucariotas primitivos (básicamente todavía procariotas, *arqueos*) padecieran un bombardeo de intrones *bacterianos* desde posiciones incómodamente muy cercanas, desde el interior de su propio citoplasma. Aquí hay en acción una vuelta de tuerca. Una endosimbiosis es un «experimento» natural que podría fracasar. Si la célula patrón muere, el experimento se ha acabado. Pero esto no es verdad al revés. Si hay más de un endosimbionte, y sólo uno de ellos muere, el experimento continúa: la célula patrón sobrevive, con todos sus otros endosimbiontes. Pero el DNA del endosimbionte muerto se derrama en el citosol, de donde es probable que se recombine en el genoma de la célula patrón mediante transferencia génica lateral estándar.

Esto no es fácil de detener, y continúa hasta nuestros días: nuestros genomas nucleares están plagados de miles de pedacitos de DNA mitocondrial, denominados «*numts*» (secuencias mitocondriales nucleares,^[5] si el lector lo pregunta), que llegaron allí exactamente mediante esa transferencia. Ocasionalmente surgen nuevos *numts*, que atraen la atención cuando alteran un gen, lo que causa una enfermedad genética. En el origen remoto de los eucariotas, antes de que existiera un núcleo, tales transferencias tuvieron que haber sido más comunes. La transferencia caótica de DNA desde las mitocondrias a la célula huésped hubiera sido peor si existieran *realmente* mecanismos selectivos que dirigieran los intrones móviles a lugares concretos de sus patrones arqueanos, al tiempo que evitaran otros. En general, los intrones bacterianos están adaptados a sus patrones bacterianos, y los intrones

arqueanos a sus patrones arqueanos. Sin embargo, en los eucariotas primitivos, los intrones *bacterianos* invadían un genoma *arqueano*, con secuencias génicas muy diferentes. No había restricciones adaptativas; y, sin ellas, ¿qué podía haber impedido que los intrones proliferaran de manera incontrolable? ¡Nada! Predominaba la extinción. Lo mejor que cabía esperar era una pequeña población de células genéticamente inestables, enfermizas.

La segunda razón para una proliferación temprana de intrones es la baja intensidad de la selección que actuaba contra ella. En parte, ello se debe principalmente a que una pequeña población de células enfermizas es menos competitiva que una población abarrotada de células saludables. Pero los primeros eucariotas también tuvieron que haber tenido una tolerancia sin precedentes para la invasión de intrones. Después de todo, su origen era el endosimbionte, las futuras mitocondrias, que son una bendición energética a la vez que un coste genético. Los intrones son un coste para las bacterias porque son una carga energética y genética; las células pequeñas con menos DNA se multiplican más rápidamente que las células grandes con más DNA del que necesitan. Tal como vimos en el último capítulo, las bacterias reducen su genoma hasta un mínimo compatible con la supervivencia. En cambio, los eucariotas exhiben una asimetría genómica extrema: son libres de expandir su genoma nuclear precisamente debido a que el genoma de sus endosimbiontes se reduce. Nada está planeado acerca de la expansión del genoma de la célula patrón; es simplemente que el tamaño aumentado del genoma no es penalizado por la selección de la misma manera que lo es en las bacterias. Este castigo limitado permite que los eucariotas acumulen miles de genes más, mediante todo tipo de duplicaciones y recombinaciones, pero también que toleren una carga mucho más pesada de parásitos genéticos. Ambos tienen que ir inevitablemente de la mano. Los genomas eucariotas fueron infestados por intrones porque, desde un punto de vista energético, podían serlo.

De modo que parece probable que los primeros eucariotas padecieran un bombardeo de parásitos genéticos procedentes de sus propios endosimbiontes. Irónicamente, dichos parásitos no planteaban un gran problema: el problema empezó realmente cuando los parásitos se descompusieron y murieron, dejando que sus cadáveres (los intrones) contaminaran el genoma. Ahora la célula patrón tenía que eliminar físicamente los intrones, porque si no serían transcritos en proteínas absurdas. Tal como hemos indicado, esto lo hace el espliceosoma, que deriva de las tijeras de RNA de los intrones móviles. Pero el espliceosoma, aunque sea una nanomáquina impresionante, es sólo una

solución parcial. El problema es que los espliceosomas son lentos. Incluso en la actualidad, después de casi 2.000 millones de años de refinamiento evolutivo, les toma varios minutos eliminar un único intrón. En contraste, los ribosomas trabajan a un ritmo furioso: hasta 10 aminoácidos por segundo. Apenas toma medio minuto producir una proteína bacteriana estándar, de unos 250 aminoácidos de longitud. Aun en el caso de que el espliceosoma pudiera tener acceso al RNA (lo que no es fácil, porque el RNA suele estar incrustado en múltiples ribosomas), no podría detener la formación de un gran número de proteínas inútiles, con sus intrones incorporados intactos.

¿Cómo podría evitarse un error catastrófico? Simplemente, insertando una barrera en el camino, según Martin y Koonin. La membrana nuclear es una barrera que separa la transcripción de la traducción: dentro del núcleo, los genes son transcritos en códigos de RNA; fuera del núcleo, los RNAs son traducidos en proteínas en los ribosomas. Es crucial que el lento proceso de cortar y empalmar tenga lugar dentro del núcleo, antes de que los ribosomas puedan acercarse siquiera al RNA. Esta es toda la finalidad del núcleo: mantener los ribosomas a raya. Esto explica por qué los eucariotas necesitan un núcleo pero los procariotas no: los procariotas no tienen un problema de intrones.

Pero ¡espera un minuto!, oigo que grita el lector. ¡No podemos sacar de la nada una membrana nuclear perfectamente formada! Tuvo que haber tomado muchas generaciones para aparecer por evolución, de modo que ¿por qué los eucariotas primitivos no murieron mientras tanto? Bueno, sin duda muchos murieron, pero el problema podría no ser tan difícil como todo esto. La clave reside en otra curiosidad relacionada con las membranas. Aunque es claro por los genes que la célula patrón era un arqueo *bona fide*, que tenía que haber tenido lípidos *arqueanos* característicos en sus membranas, los eucariotas poseen lípidos *bacterianos* en sus membranas. Este es un hecho a tener en cuenta. Por alguna razón, las membranas arqueanas tuvieron que haber sido sustituidas por membranas bacterianas muy temprano en la evolución de los eucariotas. ¿Por qué?

Esta pregunta tiene dos facetas. La primera es una cuestión de practicidad: ¿podía hacerse realmente? La respuesta es sí. De manera bastante sorprendente, membranas mosaico, compuestas de varias mezclas distintas de lípidos arqueanos y bacterianos, son en realidad estables; lo sabemos a partir de experimentos de laboratorio. Por lo tanto, es posible transitar gradualmente de una membrana arqueana a una bacteriana. De modo que no hay razón por la que no pudiera ocurrir, pero el hecho es que tales transiciones son muy

raras. Esto nos lleva a la segunda faceta: ¿qué rara fuerza evolutiva podría impulsar semejante cambio? La respuesta es el endosimbionte.

La caótica transferencia de DNA desde los endosimbiontes a la célula patrón tuvo que haber incluido los genes para la síntesis de lípidos bacterianos. Podemos aceptar que los enzimas codificados eran sintetizados y activos: trabajaron de inmediato y produjeron lípidos bacterianos, pero es probable que inicialmente dicha síntesis fuera incontrolada. ¿Qué ocurre cuando se sintetizan lípidos de una manera aleatoria? Cuando se forman en agua, simplemente precipitan como vesículas lipídicas. Jeff Errington, en Newcastle, ha demostrado que las células reales se comportan de la misma manera: las mutaciones que aumentan la síntesis de lípidos en las bacterias resultan en la precipitación de las membranas internas. Estas tienden a precipitar cerca de donde se formaron, rodeando el genoma con montones de «bolsas» de lípidos. De la misma manera que un vagabundo puede aislarse del frío mediante bolsas de plástico, aunque de manera inadecuada, los montones de bolsas de lípidos aliviarían el problema de los intrones al proporcionar una barrera imperfecta entre el DNA y los ribosomas. Era *necesario* que dicha barrera fuera imperfecta. Una membrana sellada hubiera impedido exportar RNA a los ribosomas. Una barrera rota simplemente lo hubiera retardado, dando a los espliceosomas un poco más de tiempo para eliminar los intrones antes de que los ribosomas pudieran ponerse a trabajar. En otras palabras, un punto de partida aleatorio (pero predecible) dio a la selección los inicios de una solución. El inicio fue un montón de bolsas de lípidos que rodeaban un genoma; el punto final fue la membrana nuclear, repleta de sus complejos poros.

La morfología de la membrana nuclear es consistente con esta opinión. Las bolsas de lípidos, como las bolsas de plástico, pueden aplastarse. En sección transversal, una bolsa aplastada tiene dos lados paralelos estrechamente alineados: una doble membrana. Esta es precisamente la estructura de la membrana nuclear: una serie de vesículas aplastadas, fusionadas juntas, con los complejos de poros nucleares instalados en los intersticios. Durante la división celular, la membrana se desintegra y vuelve a constituir pequeñas vesículas separadas; posteriormente, crecen y vuelven a fusionarse para reconstituir las membranas nucleares de las dos células hijas.

La pauta de genes que codifican estructuras nucleares también tiene sentido según esta interpretación. Si el núcleo hubiera evolucionado *antes* de la adquisición de las mitocondrias, entonces la estructura de sus diversas partes (los poros nucleares, la lámina nuclear y el nucléolo) tendría que estar

codificada por genes de la célula patrón. No es este el caso. Todos ellos están compuestos por una mezcla quimérica de proteínas, algunas codificadas por genes bacterianos, unas pocas por genes arqueanos y el resto por genes que sólo se encuentran en los eucariotas. Es prácticamente imposible explicar esta pauta a menos que el núcleo apareciera evolutivamente *antes* de la adquisición de las mitocondrias, como consecuencia de transferencias génicas desordenadas. Se suele decir que en la evolución de la célula eucariota los endosimbiontes se transformaron, casi (pero no totalmente) hasta resultar irreconocibles, en mitocondrias. Se suele reconocer menos que la célula patrón experimentó una transformación incluso más espectacular. Empezó como un simple arqueo, y adquirió endosimbiontes. Estos bombardearon a su inadvertido patrón con DNA e intrones, lo que impulsó la evolución del núcleo. Y no sólo el núcleo: el sexo llegó a la par.

El origen del sexo

Hemos indicado que el sexo surgió muy temprano en la evolución de los eucariotas. También he insinuado que los orígenes del sexo pudieron haber tenido algo que ver con el bombardeo de intrones. ¿Cómo puede ser esto? Recapitulemos primero rápidamente lo que intentamos explicar.

El sexo verdadero, como el que practican los eucariotas, implica la fusión de dos gametos (para nosotros, el espermatozoide y el óvulo), cada uno de los cuales posee la mitad de la dotación normal de cromosomas. El lector y yo somos diploides, junto con la mayoría de los demás eucariotas multicelulares. Esto significa que tenemos dos copias de cada uno de nuestros genes, uno procedente de cada progenitor. Más específicamente, tenemos dos copias de cada cromosoma, los llamados cromosomas hermanos. Las imágenes icónicas de los cromosomas pueden hacer que parezcan estructuras físicas invariables, pero este está lejos de ser el caso. Durante la formación de gametos, los cromosomas se recombinan, fusionando fragmentos de uno con retazos de otro, dando nuevas combinaciones de genes que lo más probable es que nunca se hubieran visto antes (figura 28). Si nos abrimos paso a lo largo de un cromosoma que se acaba de recombinar, gen a gen, encontraremos algunos genes de nuestra madre y algunos de nuestro padre. Los cromosomas se han separado ahora en el proceso de la meiosis (literalmente, «división celular reductiva») para formar gametos haploides, cada uno de ellos con una única copia de cada cromosoma. Dos gametos, cada uno con cromosomas

recombinados, se fusionan finalmente para formar el huevo fecundado, un nuevo individuo con una combinación única de genes: nuestro hijo.

El problema con el origen del sexo no es que tuviera que evolucionar mucha maquinaria nueva. La recombinación funciona alineando los dos cromosomas hermanos uno junto al otro. Después, secciones de un cromosoma son transferidas físicamente a su hermano, y viceversa, a través de puntos de intercambio. Esta alineación física de cromosomas y recombinación de genes también tiene lugar en las bacterias y los arqueos durante la transferencia génica lateral, pero por lo general no es recíproca: se usa para reparar cromosomas dañados o para recargar genes que habían sido eliminados del cromosoma. La maquinaria molecular es básicamente la misma; lo que difiere en el sexo es el alcance y la reciprocidad. El sexo es una recombinación recíproca del genoma entero. Esto implica la fusión de células completas, y la transferencia física de genomas enteros, que es algo que se ve rara vez o nunca en los procariotas.

En el siglo XX, el sexo se consideró la «reina» de los problemas biológicos, pero ahora tenemos una buena valoración de por qué ayuda, al menos en relación a la estricta reproducción asexual (clonación). El sexo altera las combinaciones rígidas de genes, permitiendo que la selección natural «vea» genes individuales, que analice todas nuestras cualidades una a una. Esto contribuye a eludir los parásitos debilitadores, así como a adaptarse a ambientes cambiantes, y a mantener la variación necesaria en una población. De la misma manera que los canteros medievales también esculpían el dorso de las esculturas que están ocultas en los recovecos de las catedrales, porque seguían siendo visibles a los ojos de Dios, el sexo permite que el ojo que todo lo ve de la selección natural inspeccione sus obras, gen a gen. El sexo nos proporciona cromosomas «fluidos», combinaciones siempre cambiantes de genes (técnicamente *alelos*),^[6] que permiten que la selección natural discrimine entre organismos con una sutileza sin precedentes.

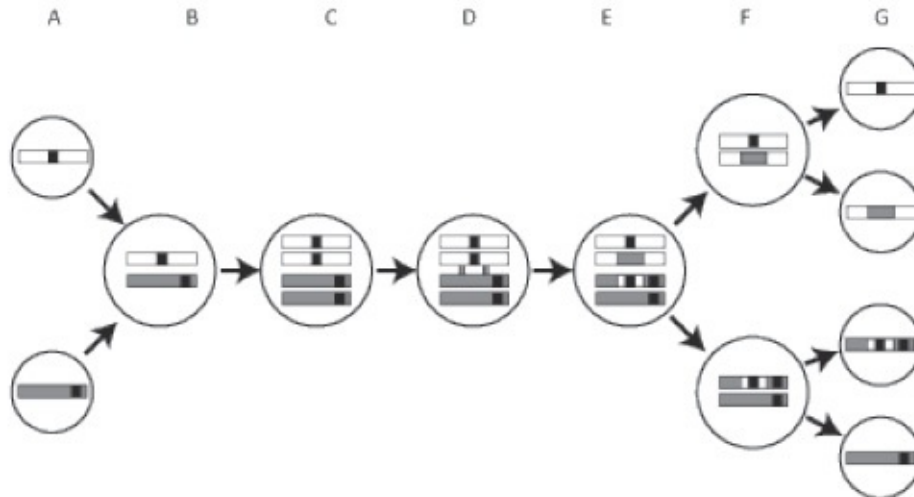


FIG. 28. **Sexo y recombinación en los eucariotas.** Esquema simplificado del ciclo sexual: fusión de dos gametos seguida de una meiosis en dos pasos con recombinación para generar nuevos gametos, genéticamente distintos. En **A** dos gametos con una única copia de un cromosoma equivalente (pero genéticamente distinto) se fusionan para formar un cigoto con dos copias del cromosoma (**B**). Advértanse las barras negras, que pueden significar una mutación perjudicial o una variante beneficiosa de genes específicos. En el primer paso de la meiosis (**C**) los cromosomas se alinean y después se duplican, para dar cuatro copias equivalentes. Después, dos o más de estos cromosomas se recombinan (**D**). Secciones de DNA se intercambian recíprocamente de un cromosoma a otro, para producir nuevos cromosomas que contienen fragmentos del cromosoma paterno y del materno originales (**E**). Dos rondas de división celular reductiva (**F, G**) separan estos cromosomas para dar una nueva selección de gametos. Advértase que dos de dichos gametos son idénticos a los originales, pero que ahora otros dos difieren. Si la barra negra significa una mutación deletérea, el sexo ha generado aquí un gameto sin mutaciones, y un gameto con dos; este último puede ser eliminado por la selección. Y al revés: si la barra negra significa una variante beneficiosa, entonces el sexo las ha unido a ambas en un único gameto, lo que permite que la selección favorezca simultáneamente a ambas. En resumen, el sexo aumenta la varianza (la diferencia) entre gametos, haciéndolos más visibles a la selección, y eliminando de esta manera mutaciones y favoreciendo a las variantes beneficiosas a lo largo del tiempo.

Imagine el lector 100 genes alineados en un cromosoma que nunca se recombina. La selección sólo podrá discriminar la eficacia biológica del cromosoma entero. Pongamos que hay unos pocos genes realmente críticos en este cromosoma: cualquier mutación en ellos produciría casi siempre la muerte. Sin embargo, fundamentalmente, las mutaciones en genes menos críticos resultan casi invisibles a la selección. En estos genes pueden acumularse mutaciones algo perjudiciales, pues sus efectos negativos están compensados por los grandes beneficios de los pocos genes críticos. Como resultado, la eficacia de los cromosomas, y del individuo, es socavada de forma gradual. Esto es aproximadamente lo que ocurre con el cromosoma Y en los hombres: la falta de recombinación significa que la mayoría de los genes se encuentran en un estado de lenta degeneración; sólo los genes críticos pueden ser conservados por la selección. Al final, puede perderse el

cromosoma entero, como así ha ocurrido en el topillo topo, *Ellobius lutescens*.

Pero es aún peor si la selección actúa positivamente. Considere el lector lo que ocurre si una rara mutación positiva en un gen crítico es tan beneficiosa que se extiende por la población. Los organismos que heredan la nueva mutación dominan, y en último término el gen se extiende hasta la «fijación»: todos los organismos de la población terminan con una copia del gen. Pero la selección natural sólo puede «ver» el cromosoma entero. Ello significa que los otros 99 genes del cromosoma también se fijan en la población: se apuntan al viaje y se dice que hacen «autoestop» hasta la fijación. Esto es un desastre. Imagine el lector que hay dos o tres versiones (alelos) de cada gen en la población. Esto produce entre 10.000 y 1 millón de diferentes combinaciones posibles de alelos. Después de la fijación, toda esta variación es eliminada, y la población entera queda con una única combinación de 100 genes (los que casualmente compartían el cromosoma con el gen acabado de fijar): una catastrófica pérdida de variación. Y, desde luego, unos meros 100 genes es una simplificación enorme: los organismos asexuales tienen miles de genes, todos los cuales son purgados de la variación en una única pasada selectiva. El tamaño «efectivo» de la población se reduce enormemente, lo que hace que las poblaciones asexuales sean mucho más vulnerables a la extinción.^[7] Esto es lo que les ocurre exactamente a la mayoría de las especies asexuales: casi todas las plantas y animales clónicos se extinguen en unos pocos millones de años.

Estos dos procesos (acumulación de mutaciones moderadamente dañinas y pérdida de variación en pasadas selectivas) se conocen conjuntamente como *interferencia selectiva*. Sin recombinación, la selección en determinados genes interfiere con la selección en otros. Al generar cromosomas con diferentes combinaciones de alelos («cromosomas fluidos»), el sexo permite que la selección actúe sobre todos los genes individualmente. La selección, como Dios, ahora puede ver todos nuestros vicios y virtudes, gen a gen. Esta es la gran ventaja del sexo.

Pero el sexo también tiene graves desventajas, de ahí que haga tiempo que sea la reina de los problemas evolutivos. El sexo desmonta combinaciones de alelos que han demostrado ser exitosas en un ambiente concreto, aleatorizando aquellos mismos genes que permitieron que nuestros progenitores prosperaran. La baraja de genes es barajada de nuevo a cada generación, sin tener nunca una probabilidad de clonar una copia exacta de un genio, otro Mozart. Peor: está el «coste doble del sexo». Cuando una célula

clónica se divide produce dos células hijas, cada una de las cuales producirá otras dos hijas, y así sucesivamente. El crecimiento de una población es exponencial. Si una célula sexual produce dos células hijas, estas han de fusionarse entre sí para formar un nuevo individuo que pueda producir otras dos células hijas. De modo que una población asexual duplica su tamaño en cada generación, mientras que una población sexual mantiene el mismo tamaño. Y comparado con clonar sólo una hermosa copia de uno mismo, el sexo introduce el problema de encontrar una pareja, con todos sus costes emocionales (y financieros). Y después está el coste de los machos. Si se clona uno mismo, no hay necesidad de todos estos machos agresivos y que se pavonean, que entrecruzan cuernos, que abren la cola en abanico o que dominan las juntas directivas de las empresas. Y nos libraríamos de terribles enfermedades de transmisión sexual, como el sida o la sífilis, y de la oportunidad de que gorriones genéticos (virus y «genes saltadores») plaguen de basura nuestros genes.

El enigma es que el sexo es ubicuo entre los eucariotas. Se podría pensar que las ventajas compensan los costes bajo determinadas circunstancias, pero no en otras. Hasta cierto punto esto es cierto, en el sentido de que los microbios pueden dividirse asexualmente durante unas 30 generaciones, antes de permitirse el sexo ocasional, típicamente cuando se encuentran en un estado de estrés. Pero el sexo está mucho más extendido de lo que parece razonable. Esto es probablemente debido a que el último antepasado común de los eucariotas ya era sexual, y por ello sus descendientes también eran sexuales. Aunque muchos microorganismos ya no tienen sexo regular, son muy pocos los que perdieron totalmente el sexo sin extinguirse. Los costes de no tener *nunca* sexo son por lo tanto elevados. Un argumento similar debería ser de aplicación a los eucariotas más antiguos. Es probable que los que nunca tuvieron sexo (podría decirse que todos los que no habían «inventado» el sexo) se extinguieran.

Pero aquí nos topamos de nuevo con el problema de la transferencia génica lateral, que es similar al sexo en que recombina genes, produciendo «cromosomas fluidos». Hasta fecha reciente, se consideraba que las bacterias eran las grandes maestras de la clonación. Crecen a tasas exponenciales. Si no tuviera ninguna restricción, una única bacteria de *E. coli*, que se duplica cada 30 minutos, produciría una colonia con la masa de la Tierra en tres días exactos. Pero ocurre, sin embargo, que *E. coli* puede hacer mucho más que esto. También puede intercambiar sus genes, incorporando nuevos genes a sus cromosomas mediante transferencia génica lateral, al tiempo que pierde otros

genes no deseados. Las bacterias que le provocan al lector una gripe gástrica pueden diferir en el 30 % de sus genes, comparadas con las de la misma «especie» que tiene en la nariz. De modo que las bacterias gozan de los beneficios del sexo (cromosomas fluidos) junto a la velocidad y a la simplicidad de la clonación. Pero no fusionan células enteras, y no poseen dos sexos, de modo que evitan muchas de las desventajas del sexo. Parecería que tienen lo mejor de ambos mundos. Así pues, ¿por qué surgió el sexo mediante transferencia génica lateral en los primitivos eucariotas?

El trabajo de Sally Otto y Nick Barton, genetistas matemáticos de poblaciones, indica una impía trinidad de factores que se relaciona de manera conspicua con circunstancias en el origen de los eucariotas: los beneficios del sexo son mayores cuando la tasa de mutación es elevada, la presión de selección es fuerte y hay mucha variación en una población.

Tomemos primero la tasa de mutación. Con la reproducción asexual, una tasa de mutación elevada aumenta la tasa de acumulación de mutaciones moderadamente dañinas, y también la pérdida de variación de las pasadas selectivas: aumenta la gravedad de la interferencia selectiva. Dada una invasión temprana de intrones, los primeros eucariotas debieron de haber tenido una elevada tasa de mutación. Cuán grande, exactamente, es difícil de evaluar, pero sería posible hacerlo mediante modelos. Estoy trabajando en esta cuestión con Andrew Pomiankowski y Jez Owen, un estudiante de doctorado con experiencia en física y un interés por estas grandes preguntas de la biología. Ahora mismo, Jez está desarrollado un modelo informático para comprender cómo puntúa el sexo en relación a la transferencia génica lateral. También hay un segundo factor a considerar aquí: el tamaño del genoma. Incluso si la tasa de mutación permanece constante (pongamos que una mutación letal en cada 10.000 millones de letras de DNA), no es posible expandir un genoma indefinidamente sin alguna especie de fusión mutacional. En este caso, las células con un genoma de menos de 10.000 millones de letras estarían bien, pero las que tuvieran un genoma mucho mayor que este morirían, pues todas padecerían una mutación letal. La adquisición de mitocondrias en el origen de los eucariotas tuvo que haber exacerbado ambos problemas: casi con toda seguridad aumentaron la tasa de mutación, y permitieron una expansión masiva del tamaño del genoma, en varios órdenes de magnitud.

Bien pudiera ser que el sexo fuera la única solución a este problema. Mientras que la transferencia génica lateral pudo en principio evitar la interferencia selectiva mediante recombinación, el trabajo de Jez sugiere que

esto sólo funciona parcialmente. Cuanto mayor es el genoma, más difícil resulta seleccionar el gen «correcto» mediante transferencia génica lateral; esto es realmente sólo un juego de números. La única manera de asegurar que un genoma tiene realmente todos los genes que necesita, en perfecto estado de funcionamiento, es conservarlos todos, y recombinarlos regularmente en todo el genoma. Esto no puede conseguirse por medio de transferencia génica lateral: necesita sexo, «sexo total», que implica la recombinación de todo el genoma.

¿Y qué hay de la intensidad de la selección? De nuevo, los intrones pueden ser importantes. En los organismos modernos, las presiones de selección clásicas que favorecen el sexo son las infecciones de parásitos y los ambientes variables. Incluso entonces, la selección ha de ser fuerte para que el sexo sea mejor que la clonación; por ejemplo, los parásitos han de ser comunes y debilitadores para favorecer el sexo. No hay duda de que estos mismos factores se aplicaron también a los primeros eucariotas, pero también tuvieron que habérselas con una temprana y debilitadora invasión de intrones: genes parásitos. ¿Por qué habrían de impulsar los intrones móviles la evolución del sexo? Porque la recombinación a la escala del genoma aumenta la varianza, formando algunas células con intrones en lugares dañinos, y otras células con intrones en lugares menos peligrosos. Después la selección actúa para extirpar las células peores. La transferencia génica lateral es gradual, y no puede producir variación sistemática, en la que algunas células tienen sus genes barridos con todo, mientras que otras acumulan más mutaciones de las que les corresponderían. En su brillante libro *Mendel's Demon*, Mark Ridley comparaba el sexo con la manera en que el Nuevo Testamento consideraba el pecado: de la misma manera que Jesucristo murió por todos los pecados de la humanidad, así el sexo puede reunir las mutaciones acumuladas de una población en un único chivo expiatorio, y después crucificarlo.

La cantidad de variación entre células también podría relacionarse con los intrones. Tanto arqueos como bacterias tienen por lo general un único cromosoma circular, mientras que los eucariotas poseen múltiples cromosomas rectos. ¿Por qué? Una respuesta simple es que los intrones pueden causar errores cuando se cortan y empalman en el genoma. Si no consiguen unir los dos extremos de un cromosoma después de cortarse, esto deja un hiato en el cromosoma. Un único hiato en un cromosoma circular da un cromosoma recto; varios hiatos producen varios cromosomas rectos. De modo que errores recombinatorios producidos por intrones móviles pudieron haber producido múltiples cromosomas rectos en los primeros eucariotas.

Esto debió haberles causado a los primeros eucariotas problemas terribles con su ciclo celular. Células diferentes habrían tenido números diferentes de cromosomas, cada uno de los cuales acumulaba mutaciones o supresiones diferentes. También habrían captado nuevos genes y DNA de sus mitocondrias. Los errores de copia duplicarían sin duda los cromosomas. Es difícil ver qué es lo que podría aportar la transferencia génica lateral en este contexto. Pero la recombinación bacteriana estándar (alinear los cromosomas, cargar los genes que faltaban) aseguraría que las células tendieran a acumular genes y rasgos. Sólo el sexo podía acumular los genes que funcionaban, y librarse de los que no lo hacían. Esta tendencia a captar nuevos genes y DNA mediante sexo y recombinación explica fácilmente el incremento del genoma de los primeros eucariotas. Acumular genes de esta manera debió de resolver algunos de los problemas de inestabilidad genética, mientras que las ventajas energéticas de poseer mitocondrias significaron que, a diferencia de las bacterias, no había sanciones energéticas. Todo esto es especulativo, desde luego, pero las posibilidades pueden limitarse mediante modelización matemática.

¿Cómo segregaron físicamente las células sus cromosomas? La respuesta puede residir en la maquinaria que emplean las bacterias para separar los plásmidos grandes, «cartuchos» móviles de genes que codifican rasgos tales como la resistencia a los antibióticos. Los plásmidos grandes se segregan típicamente en la división celular sobre un andamiaje de microtúbulos que se parece al huso que emplean los eucariotas. Es plausible que la maquinaria de segregación de plásmidos fuera requisada por los primeros eucariotas para separar sus variados cromosomas. No son sólo los plásmidos lo que se segrega de esta manera: algunas especies bacterianas parecen separar sus cromosomas sobre husos relativamente dinámicos, en lugar de usar la membrana celular como normal. Puede que un mejor muestreo del mundo de los procariotas nos proporcione más pistas acerca de los orígenes físicos de la segregación cromosómica de los eucariotas en la mitosis y la meiosis.

Es algo casi desconocido entre las bacterias con paredes celulares, aunque se sabe que algunos arqueos se fusionan. La pérdida de la pared celular habría hecho ciertamente que la fusión fuera mucho más probable; y las bacterias de forma L, que han perdido su pared celular, se fusionan en efecto entre ellas con cierta facilidad. El número de controles de la fusión celular en los eucariotas modernos implica asimismo que pudo haber sido difícil impedir que sus antepasados se fusionaran entre sí. Fusiones tempranas incluso pudieron haber sido promovidas por las mitocondrias, como ha sugerido el

ingenioso biólogo evolutivo Neil Blackstone. Piénsese en su dilema. En tanto que endosimbiontes, no podían abandonar sus células patrón y simplemente infectar otras, de modo que su propio éxito evolutivo estaba ligado al crecimiento de sus patrones. Si estos patrones estaban incapacitados por mutaciones y eran incapaces de crecer, las mitocondrias también estarían atascadas, incapaces de proliferar. Pero ¿qué ocurriría si de alguna manera pudieran inducir la fusión con otra célula? Esta es una situación en la que todos ganan. La célula huésped adquiere un genoma complementario, con lo que se permite la recombinación, o quizá simplemente se enmascaran las mutaciones en genes concretos con copias potencialmente limpias de los mismos genes: los beneficios de la exogamia. Debido a que la fusión celular permitió el crecimiento renovado de la célula patrón, las mitocondrias pudieron incluso volverse a copiar a sí mismas. ¡De modo que las primeras mitocondrias pudieron haber estado alborotando en favor del sexo!^[8] Esto hubiera resuelto su problema inmediato pero, irónicamente, no hizo más que abrir la puerta a otro problema, más extendido todavía: la competencia entre mitocondrias. La solución pudo haber sido simplemente aquel otro aspecto sorprendente del sexo: la evolución de los dos sexos.

Dos sexos

«No se podrá persuadir a ningún biólogo práctico interesado en la reproducción sexual a que resuelva las consecuencias detalladas experimentadas por los organismos que poseen tres o más sexos; pero ¿qué otra cosa puede hacer si quiere comprender por qué los sexos son, en realidad, siempre dos?» Eso dijo sir Ronald Fisher, uno de los padres fundadores de la genética evolutiva. El problema no se ha resuelto todavía de manera concluyente.

Sobre el papel, dos sexos parecen ser el peor de todos los mundos posibles. Imagine el lector si todos fuéramos del mismo sexo: podríamos aparearnos con todos. Duplicaríamos nuestra elección de pareja de golpe. ¡A buen seguro que esto lo haría todo más fácil! Si, por alguna razón, estamos obligados a tener más de un sexo, entonces tres o cuatro sexos deberían ser mejor que dos. Incluso si estuviéramos limitados a aparearnos con otros sexos, entonces podríamos reproducirnos con dos tercios o tres cuartos de la población en lugar de una simple mitad. También haría falta una pareja, desde luego, pero no hay razón evidente por la que sus dos integrantes no pudieran ser del mismo sexo, o de múltiples sexos, o si a eso vamos, hermafroditas.

Las dificultades prácticas con los hermafroditas revelan parte del problema: ningún miembro de la pareja desea cargar con el coste de ser la «hembra». Las especies hermafroditas como los gusanos planos hacen cosas muy extrañas para evitar ser inseminados: entablan fuertes combates con sus penes y su semen perfora enormes agujeros en el vencido. Esto es historia natural animada, pero es circular como argumentación, pues da por sentado que ser hembra supone mayores costes biológicos. ¿Por qué habría de ser así? ¿Cuál es realmente la diferencia entre macho y hembra? La separación es profunda y no tiene nada que ver con los cromosomas X e Y, ni siquiera con los óvulos y los espermatozoides. Dos sexos, o al menos dos tipos de apareamiento, se encuentran asimismo en los eucariotas unicelulares, como algunas algas y hongos. Sus gametos son microscópicos y los dos sexos parecen indistinguibles, pero siguen siendo tan discriminadores como el lector o yo.

Una de las distinciones más profundas entre los dos sexos se relaciona con la herencia de las mitocondrias: un sexo transmite sus mitocondrias, mientras que el otro no lo hace. Esta distinción se aplica igualmente a los humanos (todas nuestras mitocondrias proceden de nuestra madre, 100.000 de ellas embutidas en el óvulo) y a algas como *Chlamydomonas*. Aunque dichas algas producen gametos idénticos (o isogametos), sólo un sexo transmite sus mitocondrias; el otro sufre la humillación de que sus mitocondrias sean digeridas desde dentro. De hecho, es específicamente el DNA mitocondrial el que es digerido; el problema parecen ser los genes mitocondriales, no la estructura morfológica. De modo que tenemos una situación muy peculiar, en la que aparentemente las mitocondrias alborotaban en pro del sexo, como hemos visto, pero el resultado no es que se extendieran de una célula a otra sino que la mitad de ellas fuera digerida. ¿Qué está ocurriendo aquí?

La posibilidad más gráfica es el conflicto egoísta. No hay competencia real entre células que son genéticamente iguales. Esta es la manera como nuestras propias células son domesticadas, de modo que cooperen entre sí para formar nuestro cuerpo. Todas nuestras células son genéticamente idénticas; somos clones gigantescos. Pero las células genéticamente diferentes sí que compiten, y algunos mutantes (células con cambios genéticos) producen cáncer; y ocurre prácticamente lo mismo si mitocondrias genéticamente diferentes se mezclan en la misma célula. Aquellas células o mitocondrias que se repliquen con más rapidez tenderán a prevalecer, incluso si ello va en detrimento del organismo patrón, produciendo un tipo de cáncer mitocondrial. Esto es debido a que las células son entidades autorreplicantes autónomas por propio derecho, y siempre están dispuestas a crecer y

dividirse. François Jacob, premio Nobel francés, dijo una vez que el sueño de toda célula es convertirse en dos células. La sorpresa no es que lo hagan frecuentemente, sino que puedan ser refrenadas el tiempo suficiente para producir un ser humano. Por estas razones, mezclar dos poblaciones de mitocondrias en la misma célula es buscarse problemas.

Esta idea se remonta a varias décadas, y viene con el sello de algunos de los mayores biólogos evolutivos, entre ellos Bill Hamilton. Pero la idea no está exenta de objeciones. Para empezar, hay excepciones conocidas, en las que las mitocondrias se mezclan libremente, y ello no siempre termina en desastre. Después hay un problema práctico. Imaginemos una mutación mitocondrial que confiere una ventaja replicativa. Las mitocondrias mutantes crecen más que el resto. O bien esto es letal, en cuyo caso los mutantes se extinguirán junto con las células patrón, o no lo es, y los mutantes se extenderán por toda la población. Cualquier impedimento genético a su expansión (por ejemplo, algún cambio en un gen nuclear que impida la mezcla mitocondrial) ha de surgir rápidamente, para alcanzar al mutante en el acto de extenderse. Sólo con que el gen adecuado *no* surja a tiempo, ya es demasiado tarde. No se gana nada si el mutante ya se ha extendido hasta llegar a la fijación. La evolución es ciega y carece de premonición. No puede anticipar el próximo mutante mitocondrial. Y hay un tercer punto que me hace sospechar que las mitocondrias que se reproducen rápidamente no son tan malas como eso: el hecho de que las mitocondrias hayan conservado tan pocos genes. Puede haber muchas razones para ello, pero seguramente entre ellas está la selección de mitocondrias para la replicación rápida. Esto implica que a lo largo del tiempo ha habido numerosas mutaciones que aceleran la replicación de las mitocondrias. No resultaron eliminadas por la evolución de dos sexos.

Por estas razones, sugerí una nueva idea en un libro anterior: quizá el problema esté relacionado más bien con la necesidad de que los genes mitocondriales se adapten a los genes en el núcleo. En el capítulo siguiente diré más cosas al respecto. Por ahora, señalemos únicamente el punto clave: para que la respiración funcione adecuadamente, los genes en las mitocondrias y el núcleo necesitan cooperar entre sí, y las mutaciones en uno u otro genoma pueden socavar la eficacia física. Propuse que la herencia uniparental, en la que sólo un sexo transmite las mitocondrias, podría mejorar la coadaptación de los dos genomas. La idea tenía sentido razonable para mí, pero aquí se habría quedado si Zena Hadjivasiliou, una talentosa matemática

con un interés incipiente en biología, no se hubiera embarcado a hacer un doctorado conmigo y Andrew Pomiankowski.

Zena demostró de hecho que la herencia uniparental mejora la coadaptación de los genomas mitocondrial y nuclear. La razón es muy sencilla y tiene que ver con los efectos del muestreo, un tema que retornará con intrigantes variaciones. Imagine el lector una célula con 100 mitocondrias genéticamente diferentes. Extraemos una de ellas, la colocamos en solitario dentro de otra célula y después la copiamos, hasta que volvemos a tener 100 mitocondrias. Exceptuando unas pocas mutaciones nuevas, estas mitocondrias serán todas idénticas. Clones. Hagamos ahora lo mismo con la siguiente mitocondria y sigamos el proceso hasta que hayamos copiado las 100. Cada una de nuestras 100 células nuevas tendrá diferentes poblaciones de mitocondrias, algunas de ellas buenas, otras malas. Hemos aumentado la *varianza* entre estas células. Si hubiéramos copiado la célula entera 100 veces, cada célula hija habría tenido aproximadamente la misma mezcla de mitocondrias que la célula progenitora. La selección natural no podría distinguir entre ellas: todas son demasiado similares. Pero al muestrear y clonar la muestra, produjimos una gama de células, algunas de ellas más eficientes que la original, otras menos.

Este es un ejemplo extremo, pero ilustra la cuestión de la herencia uniparental. Al muestrear unas pocas mitocondrias de sólo uno de los dos progenitores, la herencia uniparental aumenta la varianza de las mitocondrias entre óvulos fecundados. Esta mayor variedad es más visible para la selección natural, que puede eliminar las células peores, dejando atrás las mejores. La eficiencia de la población mejora a lo largo de las generaciones. Resulta intrigante que esta es prácticamente la misma ventaja que el propio sexo, pero el sexo aumenta la varianza de los genes nucleares, mientras que dos sexos aumentan la varianza de las mitocondrias entre células. Es tan simple como esto. O así lo creíamos.

Nuestro estudio fue una comparación directa de la eficacia biológica con y sin herencia uniparental, pero en este punto no habíamos considerado lo que ocurriría si en una población de células biparentales, en la que ambos gametos transmiten las mitocondrias, surgiera un gen que impusiera la herencia uniparental. ¿Se extendería hasta la fijación? Si así fuera, habríamos desarrollado por evolución dos sexos: un sexo transmitiría sus mitocondrias y en el otro las mitocondrias morirían. Desarrollamos nuestro modelo para comprobar esta posibilidad. Por si acaso, comparamos nuestra hipótesis de coadaptación con los resultados que produce el conflicto egoísta, tal como se

comentó anteriormente, y una simple acumulación de mutaciones.^[9] Los resultados fueron una sorpresa, y al menos inicialmente fueron decepcionantes. El gen no se extendía, y ciertamente no hasta la fijación.

El problema era que los costes de la eficacia dependen del número de mitocondrias mutantes: cuantos más mutantes, mayores son los costes. Y al revés, los beneficios de la herencia uniparental dependen también de la carga mutacional, pero esta vez al revés: cuanto menor sea la carga mutante, menor el beneficio. En otras palabras, los costes y beneficios de la herencia uniparental no están fijados, sino que cambian con el número de mutantes en la población; y este puede reducirse con sólo unas cuantas rondas de herencia uniparental (figura 29). Encontramos que la herencia uniparental mejoraba realmente la eficiencia de una población en los tres modelos, pero cuando el gen para la herencia uniparental comienza a extenderse por una población, sus beneficios menguan hasta que son compensados por las desventajas, siendo la mayor desventaja que las células uniparentales se aparean con una fracción menor de la población. La compensación alcanza el equilibrio cuando apenas el 20 % de la población es uniparental. Elevadas tasas de mutación podrían elevarla hasta el 50 % de la población; pero las células de la otra mitad de la población podrían continuar apareándose entre ellas, lo que produciría, en todo caso, tres sexos. El resumen es que la herencia mitocondrial no impulsará la evolución de dos tipos de apareamiento. La herencia uniparental aumenta la varianza entre gametos, mejorando la eficiencia, pero este beneficio no es lo bastante fuerte para impulsar la evolución de tipos de apareamiento o reproducción.

Bueno, esto fue una refutación directa de mi idea, de manera que no me gustó mucho. Intentamos todo lo que pudimos pensar para hacer que funcionara, pero al final tuve que reconocer que no hay circunstancias realistas en las que un mutante uniparental pudiera impulsar la evolución de dos tipos de reproducción. Los tipos de apareamiento tuvieron que haber surgido evolutivamente por alguna otra razón.^[10] Aun así, la herencia uniparental existe. Nuestro modelo sería simplemente erróneo si no pudiéramos explicar esto. De hecho, demostramos que si *ya* existían dos tipos de reproducción, por alguna otra razón, entonces determinadas condiciones *podrían* fijar la herencia uniparental: específicamente, un número elevado de mitocondrias y una elevada tasa de mutación mitocondrial. Nuestra conclusión parecía incontrovertible; y nuestra explicación se sitúa más cómodamente con las excepciones conocidas a la herencia uniparental en el mundo natural. También dio sentido al hecho de que la herencia uniparental

es prácticamente universal entre los organismos multicelulares, los animales como nosotros, que en general poseen números elevados de mitocondrias y elevadas tasas de mutación.

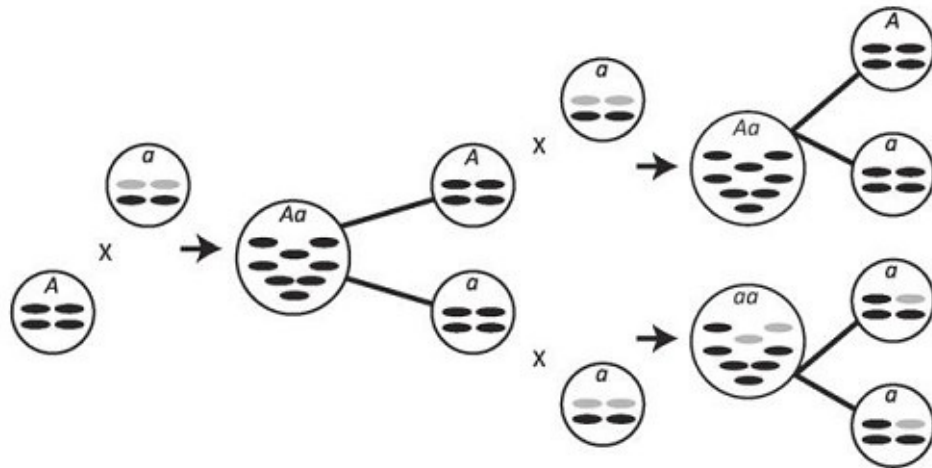


FIG. 29. La «pérdida» de los beneficios de la eficacia en la herencia mitocondrial. A y a son gametos con diferentes versiones (alelos) de un gen concreto en el núcleo, indicados mediante A y a . Los gametos con a transmiten sus mitocondrias cuando se fusionan con otro gameto a . Los gametos con A son «mutantes uniparentales»: si un gameto A se fusiona con un gameto a , sólo el gameto A transmite sus mitocondrias. Aquí, el primer apareamiento muestra una fusión de gametos A y a , para producir un cigoto con ambos alelos nucleares (Aa), pero todas las mitocondrias derivan de A . Si a contiene algunas mitocondrias defectuosas (tono pálido), estas son eliminadas por la herencia uniparental. Ahora el cigoto produce dos gametos, uno con el alelo A y uno con el alelo a . Cada uno de ellos se fusiona con un gameto a que contiene mitocondrias defectuosas (tono pálido). En el cruzamiento superior, los gametos A y a generan un cigoto Aa , en el que todas las mitocondrias proceden del gameto A , con lo que se eliminan las mitocondrias defectuosas (pálidas). En el cruzamiento inferior, se fusionan dos gametos a y las mitocondrias defectuosas se transmiten al cigoto aa . Ahora, cada uno de estos cigotos (Aa y aa) forma gametos. Las mitocondrias a han sido «eliminadas» por un par de rondas de herencia uniparental. Esto mejora la eficacia de los gametos biparentales, de modo que el beneficio de la eficacia se «filtra» por toda la población, y al final frena su propia extensión.

Este es un magnífico ejemplo de por qué la genética de poblaciones matemática es importante: las hipótesis tienen que ser comprobadas formalmente, por todos los métodos que sean posibles; en este caso, un modelo formal demostró claramente que la herencia uniparental no puede fijarse en una población a menos que ya existan dos tipos de apareamiento. Esto está todo lo cerca que es posible de la prueba rigurosa. Pero no todo estaba perdido. La diferencia entre tipos de reproducción y sexos «verdaderos» (en que machos y hembras son evidentemente distintos) es opaca. Muchas plantas y algas tienen ambos tipos de reproducción y de sexos. Quizá nuestra definición de los sexos estaba equivocada, y realmente teníamos que considerar la evolución de los sexos verdaderos, en lugar de dos tipos de apareamiento ostensiblemente similares. ¿Podría la herencia uniparental explicar la distinción entre los sexos verdaderos en animales y

plantas? Si es así, los tipos de apareamiento podrían haber surgido por otras razones, pero la evolución de los sexos verdaderos podría todavía haber sido impulsada por la herencia mitocondrial. Francamente, parecía una idea endeble, pero valía la pena echarle una ojeada. Este razonamiento no nos preparó para la respuesta reveladora que encontramos realmente, una respuesta que surgió precisamente porque *no* empezamos con la suposición normal de que la herencia uniparental es universal, sino con las decepcionantes conclusiones de nuestro estudio previo.

Línea germinal inmortal, cuerpo mortal

Los animales tenemos un número elevado de mitocondrias, y las usamos sin cesar para suministrar energía a nuestros estilos de vida supercargados, lo que nos da tasas de mutación mitocondrial elevadas, ¿verdad? Más o menos verdad. Tenemos cientos o miles de mitocondrias en cada célula. No conocemos con seguridad su tasa de mutación (es difícil de medir directamente), pero sabemos que a lo largo de muchas generaciones, nuestros genes mitocondriales evolucionan unas 10-50 veces más rápidamente que los genes del núcleo. Esto implica que la herencia uniparental tendría que fijarse fácilmente en los animales. En nuestro modelo, encontramos realmente que la herencia uniparental se fijará más fácilmente en los organismos pluricelulares que en los unicelulares. Aquí no hay sorpresas.

Pero cuando pensamos en nosotros es fácil que nos engañemos. Los primeros animales no eran como nosotros: eran más parecidos a esponjas o corales, filtradores sésiles que no se desplazan, al menos no en sus formas adultas. No es sorprendente que no tengan muchas mitocondrias, y la tasa de mutación mitocondrial es baja; más baja, en cualquier caso, que en los genes nucleares. Este fue el punto de partida para el estudiante de doctorado Arunas Radzvilavicius, otro físico dotado atraído por los grandes problemas de la biología. Uno empieza a preguntarse si todos los problemas más interesantes de la física se hallan ahora en la biología.

Arunas se dio cuenta de que la división celular sencilla en los organismos pluricelulares tiene un efecto bastante similar a la herencia uniparental: aumenta la varianza entre células. ¿Por qué? Cada ronda de división celular asigna aleatoriamente la población mitocondrial entre las células hijas. Si hay unos pocos mutantes, las probabilidades de que estén distribuidos de manera exactamente igual es baja: es mucho más probable que una célula hija reciba unos cuantos mutantes más que la otra. Si esto se repite a lo largo de muchas

rondas de división celular, el resultado es una mayor varianza; algunas células tataranietas terminarán heredando una mayor carga de mutantes que otras. El que esto sea una cosa buena o mala depende de qué células reciban las mitocondrias malas, y de cuántas haya.

Imagine el lector un organismo como una esponja, en el que todas las células son bastante parecidas. No está diferenciada en muchos tejidos especializados, como cerebro e intestino. Córtese una esponja viva en fragmentos pequeños (no lo haga en casa) y puede regenerarse a partir de estos fragmentos. Puede hacerlo porque las células madre, que acechan prácticamente en todas partes, pueden dar origen a nuevas células germinales así como a nuevas células somáticas (del cuerpo). En este sentido, las esponjas son parecidas a las plantas: ni unas ni otras secuestran una línea germinal especializada en las primeras fases del desarrollo, sino que en cambio generan gametos a partir de células madre en muchos tejidos. Esta diferencia es fundamental. Tenemos una línea germinal dedicada, que se esconde ya en las primeras fases del desarrollo embrionario. Normalmente, un mamífero nunca producirá células germinales a partir de células madre hepáticas. Sin embargo, esponjas, corales y plantas pueden hacer crecer nuevos órganos sexuales que producirán gametos desde muchos lugares distintos. Hay explicaciones para estas diferencias, basadas en la competencia entre células, pero no son realmente convincentes.^[11] Lo que Arunas encontró es que todos estos organismos tienen una cosa en común: tienen un número reducido de mitocondrias y una baja tasa de mutación mitocondrial. Y las pocas mutaciones que ocurren pueden ser eliminadas mediante *segregación*. Funciona así:

Recuérdese que las rondas múltiples de división celular aumentan la varianza entre células. Esto vale también para las células germinales. Si las células germinales son secuestradas en las primeras etapas del desarrollo, no puede haber mucha diferencia entre ellas: las pocas rondas de división celular no generan mucha varianza. Pero si las células germinales se seleccionan al azar de los tejidos adultos, entonces habrá muchas más diferencias entre ellas (figura 30). Rondas múltiples de división celular significan que algunas células germinales acumulan más mutaciones que otras. Algunas serán casi perfectas, otras un lío espantoso: la varianza entre ellas es alta. Esto es lo que la selección natural necesita: puede expurgar todas las células malas, de modo que sólo sobrevivan las buenas. A lo largo de las generaciones, la calidad de las células germinales aumenta; seleccionarlas al azar de los tejidos adultos

funciona mejor que esconderlas, ponerlas «en hielo» en las primeras fases del desarrollo.

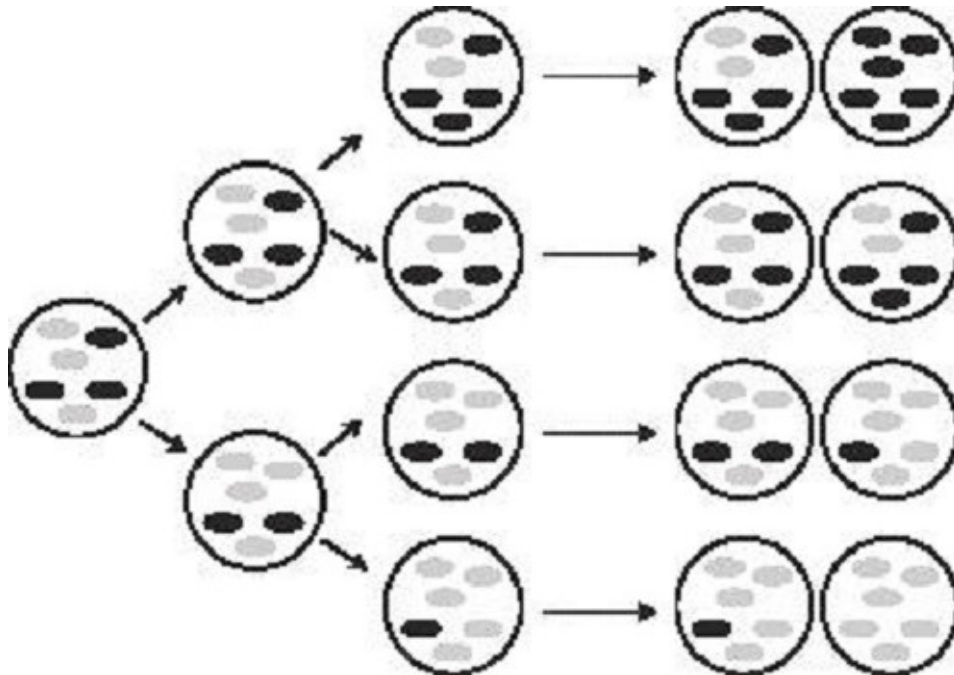


FIG. 30. **La segregación aleatoria aumenta la varianza entre células.** Si una célula empieza con una mezcla de diferentes tipos de mitocondrias, que se duplican y después se dividen de manera aproximadamente igual entre dos células hijas, las proporciones variarán ligeramente con cada división celular. Con el tiempo estas diferencias se amplifican, pues cada célula reparte una población de mitocondrias cada vez más diferente. Si las células hijas finales de la derecha se convierten en gametos, entonces la división celular repetida tiene el efecto de aumentar la varianza entre gametos. Algunos de dichos gametos son muy buenos y otros muy malos, y aumentan la visibilidad ante la selección natural: exactamente el mismo efecto que la herencia uniparental, y algo bueno. Por el contrario, si las células de la derecha son células progenitoras que dan origen a un nuevo tejido u órgano, entonces esta varianza aumentada es un desastre. Ahora algunos tejidos funcionarán bien pero otros no, lo que minará la eficacia del organismo como un todo. Una manera de reducir la varianza entre células progenitoras de tejidos es aumentar el número de mitocondrias en el cigoto, de modo que el número de mitocondrias que se divide inicialmente sea mucho mayor. Esto puede conseguirse aumentando el tamaño del óvulo, o dando origen a la «anisogamia» (óvulo grande, espermatozoide pequeño).

De modo que una mayor varianza es buena para la línea germinal, pero puede ser devastadora para la salud de un adulto. Las células germinales malas son eliminadas por selección, lo que deja a las mejores, que sembrarán la siguiente generación; pero ¿qué pasa con las células madre malas, que dan origen a nuevos tejidos adultos? Estas tenderán a producir tejidos disfuncionales que pueden ser incapaces de mantener al organismo. La eficacia biológica del organismo en su conjunto depende de la eficacia de su peor órgano. Si tengo un ataque al corazón, la función de mis riñones es inmaterial: mis órganos sanos morirán junto con el resto de mi persona. De modo que hay ventajas y desventajas en aumentar la varianza mitocondrial en un organismo, y la ventaja para la línea germinal bien puede ser compensada

por la desventaja para el cuerpo en su conjunto. El grado en que sea compensada depende del número de tejidos y de la tasa de mutación.

Cuanto más tejidos hay en un adulto, mayor es la probabilidad de que un tejido vital acumule las peores mitocondrias. Y al contrario, con sólo un tipo de tejido, esto no es un problema, pues no hay interdependencia: no hay órganos cuyo funcionamiento defectuoso pueda minar la función de todo el individuo. En el caso de un organismo sencillo con un único tejido, pues, el aumento de la varianza es inequívocamente bueno: es beneficioso para la línea germinal y no particularmente nocivo para el cuerpo. Por lo tanto predijimos que los primeros animales, con (presumiblemente) bajas tasas de mutación mitocondrial y muy pocos tejidos, habrían de tener herencia biparental y carecían de una línea germinal secuestrada. Pero cuando los primeros animales se hicieron algo más complejos, con más de un par de tejidos diferentes, la varianza aumentada dentro del propio cuerpo se torna desastrosa para la eficacia biológica del adulto, pues produce inevitablemente tanto tejidos buenos como malos: la situación hipotética del ataque cardíaco. Para mejorar la eficacia del adulto, la varianza mitocondrial ha de reducirse de modo que los tejidos emergentes reciban todas mitocondrias similares, principalmente buenas.

La manera más sencilla de reducir la varianza en los tejidos adultos es empezar con más mitocondrias en el óvulo. Como regla estadística, la varianza es menor en una gran población fundadora si está repartida entre numerosos receptores que si una pequeña población se duplica repetidamente y después se reparte entre el mismo número de receptores. El resultado es que aumentar el tamaño de los óvulos, llenarlos cada vez de más mitocondrias, es beneficioso. Según nuestros cálculos, un gen que especifique células mayores se extenderá por una población de organismos pluricelulares simples, porque *reduce* la varianza entre los tejidos adultos, al eliminar cualesquiera diferencias potencialmente devastadoras en la función. En cambio, menos varianza no es buena para los gametos, que se tornan más parecidos entre sí, y por lo tanto menos «visibles» a la selección natural. ¿Cómo pueden reconciliarse estas dos tendencias opuestas? ¡Simple! Si uno de los dos gametos, el óvulo, aumenta de tamaño, mientras que el otro se encoge, convirtiéndose en espermatozoide, esto resuelve ambos problemas. El óvulo grande reduce la varianza entre los tejidos, mejorando la eficacia biológica del adulto, mientras que la exclusión de las mitocondrias del espermatozoide resulta en último término en herencia uniparental, pues sólo un progenitor transmite sus mitocondrias. Ya hemos indicado que la herencia uniparental de

las mitocondrias aumenta la varianza entre gametos, y así mejora su eficacia. En otras palabras, desde el más sencillo de los puntos de partida, la anisogamia (gametos distintos, espermatozoide y óvulo) seguida de herencia uniparental tenderán a aparecer por evolución en organismos con más de un tejido.

He de insistir en que todo esto supone una baja tasa de mutación mitocondrial. Se sabe que este es el caso en esponjas, corales y plantas, pero no es el caso en los animales «superiores». ¿Qué ocurre si la tasa de mutación aumenta? Ahora el beneficio de demorar la producción de células germinales se ha perdido. Nuestro modelo muestra que las mutaciones se acumulan rápidamente, dejando las células germinales tardías plagadas de mutaciones. Tal como dijo el genetista James Crow, el mayor riesgo mutacional para la salud en la población son los hombres viejos y fértiles. Por suerte, la herencia uniparental significa que los hombres no transmiten en absoluto sus mitocondrias. Dada una tasa más rápida de mutación, encontramos que un gen que induce el secuestro temprano de la línea germinal se extenderá por una población: escindir una línea germinal inicial, congelar los gametos femeninos, limita la acumulación de mutaciones mitocondriales. También deberían favorecerse las adaptaciones que reducen específicamente la tasa de mutación de la línea germinal. De hecho, las mitocondrias de la línea germinal femenina parecen estar desconectadas, escondidas en los óvulos primordiales que se secuestran temprano en el desarrollo embrionario de los ovarios, tal como ha demostrado mi colega John Allen. Hace tiempo que Allen afirma que las mitocondrias de los óvulos son «moldes» genéticos que, al ser inactivos, tienen una baja tasa de mutación. Nuestro modelo respalda estas ideas para los animales modernos de vida rápida, con numerosas mitocondrias y tasas de mutación rápidas, pero no para sus antepasados de vida más lenta, o para grupos más amplios como plantas, algas y protistas.

¿Qué significa todo esto? Significa, de forma sorprendente, que la variación mitocondrial *por sí sola* puede explicar la evolución de organismos multicelulares que tienen anisogamia (espermatozoides y óvulos), herencia uniparental y una línea germinal, en los que las células germinales femeninas son secuestradas en las primeras etapas del desarrollo; que, en conjunto, forman la base de todas las diferencias sexuales entre machos y hembras. En otras palabras, la herencia de las mitocondrias puede explicar la mayor parte de las diferencias físicas reales entre los dos sexos. El conflicto egoísta entre células también puede desempeñar un papel, pero no es necesario: la evolución de la distinción línea germinal-soma puede explicarse sin referencia

al conflicto egoísta. Críticamente, nuestro modelo especifica un orden de acontecimientos que no es lo que yo habría supuesto al principio. Yo había imaginado que la herencia uniparental era el estado ancestral, que después evolucionó la línea germinal, y que la evolución de los espermatozoides y los óvulos estaba conectada con la divergencia de los sexos verdaderos. En cambio, nuestro modelo implica que el estado ancestral era biparental; la anisogamia (espermatozoides y óvulos) vino después, a continuación la herencia uniparental y finalmente la línea germinal. ¿Es correcto este orden revisado? Hay poca información en un sentido u otro. Pero es una predicción explícita que puede ser puesta a prueba, y esperamos hacerlo. Los lugares donde mirar en primer lugar son las esponjas y los corales. Ambos grupos tienen espermatozoides y óvulos, pero carecen de una línea germinal secuestrada. ¿Desarrollarían una si seleccionáramos una tasa de mutación mitocondrial más elevada?

Acabemos con algunas implicaciones. ¿Por qué habría de aumentar la tasa de mutación? Una renovación incrementada de células y proteínas lo haría, al reflejar actividad física. La oxigenación de los océanos poco antes de la explosión del Cámbrico favoreció la evolución de animales bilaterales activos. Su mayor actividad habría elevado su tasa de mutación mitocondrial (que es medible en comparaciones filogenéticas), y ello hubiera forzado el secuestro de una línea germinal dedicada en estos animales. Esto fue el origen de la línea germinal inmortal y del cuerpo mortal: el origen de la muerte como punto final planificado y predeterminado. La línea germinal es inmortal en el sentido de que las células germinales pueden continuar dividiéndose para siempre. Nunca envejecen ni mueren. Cada generación secuestra una línea germinal en las etapas iniciales del desarrollo, que produce las células que sembrarán la generación siguiente. Los gametos individuales pueden verse dañados, pero el hecho de que los bebés nazcan jóvenes significa que sólo las células germinales conservan el potencial de inmortalidad que se ve en organismos como las esponjas, que se regeneran a partir de fragmentos. Tan pronto como esta línea germinal especializada se oculta, el resto del cuerpo puede especializarse para fines específicos, ya no restringido por la necesidad de conservar células madre inmortales en su seno. Vemos por primera vez tejidos que ya no pueden regenerarse, como el cerebro. El soma desechable. Esos tejidos tienen una vida limitada, que depende de lo mucho que el organismo tarde en reproducirse. Esto depende de lo rápidamente que el animal alcance la madurez reproductora, de la tasa de desarrollo, de su duración de vida anticipada. Vemos por primera vez una compensación entre

sexo y muerte, las raíces del envejecimiento. Consideraremos esto en el capítulo siguiente.

Este capítulo ha explorado los efectos de las mitocondrias sobre la célula eucariota, algunos de los cuales fueron espectaculares. Recuerde el lector la pregunta central: ¿por qué todos los eucariotas desarrollaron por evolución toda una serie de caracteres compartidos que nunca se encuentra en las bacterias o los arqueos? En el capítulo anterior vimos que los procariotas se hallan limitados por su estructura celular, y específicamente por el requerimiento de genes para controlar la respiración. La adquisición de mitocondrias transformó el paisaje selectivo para los eucariotas, permitiendo su expansión en volumen celular y tamaño del genoma en más de cuatro o cinco órdenes de magnitud. Este desencadenante fue una rara endosimbiosis entre dos procariotas, no lejos de un accidente estrafalario, pero las consecuencias fueron a la vez severas y predecibles. Severas, porque una célula que carece de núcleo es muy vulnerable a un bombardeo de DNA y parásitos genéticos (intrones) procedentes de sus propios endosimbiontes. Predecibles, porque la respuesta de la célula patrón en cada fase (la evolución de un núcleo, sexo, dos sexos y una línea germinal) puede comprenderse en términos de la genética evolutiva clásica, aunque a partir de un punto de partida nada convencional. Puede resultar que algunas de las ideas de este capítulo estén equivocadas, como ocurrió con mi hipótesis sobre la evolución de dos sexos; pero en este caso una comprensión más cabal resultó ser mucho más rica de lo que yo había imaginado, que en cambio daba cuenta de la distinción entre línea germinal y soma, los orígenes del sexo y la muerte. La lógica subyacente, excavada mediante modelización rigurosa, es a la vez bella y predecible. Es probable que la vida siga una ruta parecida a la complejidad en otros lugares del universo.

Esta visión de la historia de la vida, un relato de 4.000 millones de años, sitúa las mitocondrias en el centro mismo de la evolución de la célula eucariota. En años recientes, la investigación médica ha llegado a una visión bastante parecida: ahora nos damos cuenta de que las mitocondrias son fundamentales a la hora de controlar la muerte celular (apoptosis), el cáncer, las enfermedades degenerativas, la fertilidad y más. Pero es probable que mis argumentaciones de que las mitocondrias se hallan realmente en el meollo de la fisiología hagan que algunos investigadores médicos se enfaden; la acusación es que carezco de una perspectiva adecuadamente equilibrada. Obsérvese cualquier célula humana bajo un microscopio, y se verá un maravilloso conjunto de partes que funcionan, del que las mitocondrias son

sólo un elemento, aunque hay que reconocer que importante. Pero esta no es la visión desde la evolución. La visión desde la evolución considera las mitocondrias como socios iguales en el origen de la vida compleja. Todos los caracteres de los eucariotas (toda la fisiología celular) evolucionaron en la guerra resultante entre estos dos socios. Dicha guerra continúa en la actualidad. En la parte final de este libro veremos cómo esta interacción socializa nuestra propia salud, fertilidad y longevidad.

PARTE IV

PREDICCIONES

El poder y la gloria



Cristo Pantocrátor: Soberano del Mundo. Incluso más allá de la iconografía ortodoxa, no puede haber reto artístico mayor que el retrato de Jesucristo en sus «dos naturalezas», a la vez Dios y hombre, el juez severo pero cariñoso de toda la humanidad. En su mano derecha puede portar el evangelio de san Juan: «Yo soy la luz del mundo; el que me sigue no anda en tinieblas, sino que tendrá luz de vida».^[1] No es sorprendente que, dada esta tarea sobria, el Pantocrátor acostumbre a tener un aspecto bastante melancólico. Desde el punto de vista del artista, captar el espíritu de Dios en la cara del hombre no es suficiente: tiene que hacerse en mosaico, dentro de una bóveda, en lo alto de un altar de una hermosa catedral. No puedo imaginar la habilidad necesaria para conseguir la perspectiva idónea, para captar la luz y la sombra de una cara viva, para dotar de significado a los diminutos fragmentos de piedra, cada una de las piezas ajena a su lugar en el gran diseño, pero cada una de ellas crucial para la concepción completa. Sé que hay errores marginales que pueden destruir todo el efecto, confiriendo al Creador una expresión perturbadoramente cómica; pero cuando se hace sumamente bien, como en la catedral de Cefalú, en Sicilia, incluso el menos religioso reconocerá la faz de Dios, un monumento eterno al genio de los olvidados artesanos humanos.^[2]

No estoy a punto de partir en alguna dirección inesperada. Me deja atónito el atractivo que los mosaicos tienen para la mente humana, y por la sorprendente importancia paralela de los mosaicos en biología; ¿acaso podría haber una conexión subconsciente entre la modularidad de proteínas y células, y nuestro sentido de la estética? Nuestros ojos están compuestos de millones de células fotorreceptoras, bastones y conos; cada receptor se enciende o se apaga con un rayo de luz, y forma una imagen como un mosaico. Esto queda reconstruido en nuestro ojo mental como un mosaico neuronal, evocado a partir de características escindidas de la imagen: brillo, color, contraste,

borde, movimiento. Los mosaicos provocan nuestras emociones en parte porque dividen la realidad de manera similar a como lo hace nuestra mente. Las células pueden hacerlo porque son unidades modulares, baldosas vivas, cada una con su propio lugar vital, su propia tarea, 40 billones de piezas que constituyen el maravilloso mosaico tridimensional que es un ser humano.

Los mosaicos son todavía más profundos en bioquímica. Consideremos las mitocondrias. Las grandes proteínas respiratorias, que transfieren electrones del alimento al oxígeno al tiempo que bombean protones a través de la membrana mitocondrial, son mosaicos de numerosas subunidades. La mayor, el complejo I, está compuesto por 45 proteínas distintas, cada una de ellas constituida por cientos de aminoácidos conectados unos a otros en una larga cadena. Estos complejos se agrupan a veces en conjuntos mayores, «supercomplejos», que canalizan los electrones hacia el oxígeno. Miles de supercomplejos, cada uno de ellos un mosaico individual, adornan la majestuosa catedral de la mitocondria. La cualidad de estos mosaicos es vitalmente importante. Un Pantocrátor cómico quizá no sea asunto de reírse, pero minúsculos errores en la posición de las piezas individuales de las proteínas respiratorias pueden acarrear una carga tan terrible como cualquier castigo bíblico. Sólo con que un aminoácido esté fuera de su sitio (una única piedra de todo el mosaico) las consecuencias pueden ser una degeneración paralizante de los músculos y el cerebro, y una muerte temprana: una enfermedad mitocondrial. Estas condiciones genéticas son terriblemente impredecibles en cuanto a su gravedad y a la edad en que aparecen, que depende de qué pieza sea afectada exactamente, y con qué frecuencia; pero todos ellos reflejan la centralidad de las mitocondrias para el mismo meollo de nuestra existencia.

De modo que las mitocondrias son mosaicos, y su calidad es importante en términos de vida y muerte; pero hay más. Como el Pantocrátor, las proteínas respiratorias son únicas porque tienen «dos naturalezas», la mitocondrial y la nuclear, y será mejor que su emparejamiento se haya hecho en el cielo. La disposición peculiar de la cadena respiratoria (el conjunto de proteínas que transporta electrones desde el alimento al oxígeno) se muestra en la figura 31. La mayoría de las proteínas fundamentales de la membrana mitocondrial interna, que se muestran en tono oscuro, son codificadas por genes situados en la mitocondria. Las restantes proteínas (tonos más claros) son codificadas por genes que se hallan en el núcleo. Hemos sabido de este extraño estado de cosas desde los primeros años de la década de 1970, cuando por primera vez resultó evidente que el genoma mitocondrial es tan pequeño

que no es posible que codifique la mayoría de las proteínas que se encuentran en las mitocondrias. Por lo tanto, la antigua idea según la cual las mitocondrias son todavía independientes de sus células patrón es absurda. Su ostensible autonomía (dan una misteriosa impresión de que se replican cuando les viene en gana) es un espejismo. El hecho es que su función depende de dos genomas distintos. Sólo pueden crecer o funcionar si están completamente abastecidos con proteínas codificadas por ambos genomas.

Permítaseme insistir en lo extraño que es esto. La respiración celular (sin la cual moriríamos en cuestión de minutos) depende de cadenas respiratorias que son mosaicos y están compuestas por proteínas codificadas por dos genomas diferentes. Para alcanzar el oxígeno, los electrones han de ir dando saltitos a lo largo de una cadena respiratoria de un «centro redox» al siguiente. Los centros redox típicamente aceptan o donan electrones de uno en uno: estas son las pasaderas que discutimos en el capítulo 2. Los centros redox están embutidos profundamente dentro de las proteínas respiratorias, y su posición precisa depende de la estructura de las proteínas, y por tanto de la secuencia de genes que codifican las proteínas, y por tanto de los genomas mitocondrial y nuclear. Como se indicó, los electrones saltan mediante un proceso conocido como efecto túnel cuántico. Aparecen y desaparecen de cada centro con una probabilidad que depende de varios factores: el poder de tirar del oxígeno (más específicamente, el potencial de reducción del siguiente centro redox), la distancia entre centros redox adyacentes y la ocupación (si el centro siguiente ya está ocupado por un electrón). La distancia precisa entre centros redox es crítica. El efecto túnel cuántico sólo tiene lugar a distancias muy cortas, de menos de unos 14 Å (recuérdese que un angstrom, Å, es aproximadamente el diámetro de un átomo). Los centros redox que están más separados podrían igualmente encontrarse a distancias infinitas, pues la probabilidad de que los electrones salten entre ellos cae a cero. Dentro de este rango crítico, la tasa de saltos depende de la distancia entre centros. Y esto depende de cómo los dos genomas interactúan entre sí.

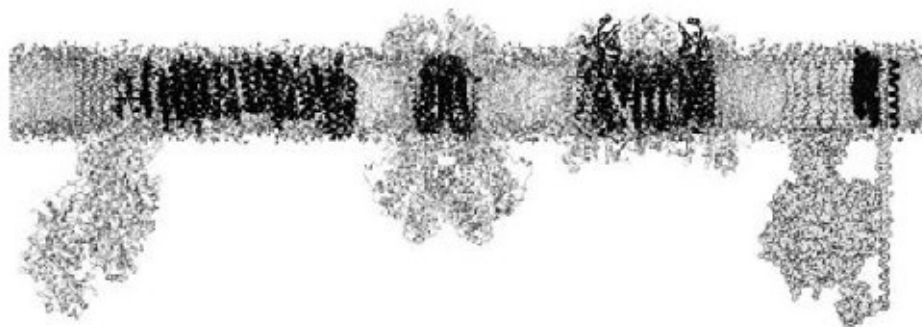


FIG. 31. **La cadena respiratoria en mosaico.** Estructuras proteínicas para el complejo I (izquierda), complejo III (centro, izquierda), complejo IV (centro, derecha) y para la ATP sintasa (derecha), todas embutidas en la membrana mitocondrial interna. Las subunidades más oscuras, en su mayor parte enterradas dentro de la membrana, son codificadas por genes que están físicamente localizados en las mitocondrias, mientras que las subunidades más pálidas, en su mayoría periféricas o fuera de la membrana, son codificadas por genes que residen en el núcleo. Estos dos genomas evolucionan de maneras espectacularmente diferentes: los genes mitocondriales se transmiten asexualmente de madre a hija, mientras que los genes nucleares se recombinan mediante el sexo en cada generación; y los genes mitocondriales (en los animales) acumulan también mutaciones a una tasa que es más de cincuenta veces superior a la de los genes nucleares. A pesar de esta propensión a divergir, la selección natural puede eliminar generalmente las mitocondrias disfuncionales, manteniendo una función casi perfecta a lo largo de miles de millones de años.

Por cada aumento de un angstrom en la distancia entre centros redox, la velocidad de la transferencia de electrones se reduce unas 10 veces. Permítame el lector que lo repita: ¡hay una reducción de 10 veces en la tasa de transferencia de electrones por cada 1 Å de aumento en la distancia entre centros redox! Esta es aproximadamente la escala de las interacciones eléctricas entre átomos adyacentes, por ejemplo los «enlaces de hidrógeno» entre los aminoácidos cargados negativa y positivamente en las proteínas. Si una mutación altera la identidad de un aminoácido en una proteína, los enlaces de hidrógeno se pueden romper, o pueden formarse otros nuevos. Redes enteras de enlaces de hidrógeno pueden cambiar un poco, incluidos los que sujetan a un centro redox en su posición correcta. Bien podrían moverse del orden de un angstrom o así. Las consecuencias de estos cambios minúsculos resultan magnificados por el efecto túnel cuántico: un angstrom más acá o más allá podría reducir la velocidad de la transferencia de electrones en un orden de magnitud, o acelerarlo en un factor equivalente. Esta es una de las razones por las que las mutaciones mitocondriales pueden ser tan catastróficas.

Esta disposición precaria resulta exacerbada por el hecho de que los genomas mitocondrial y nuclear divergen continuamente. En el capítulo anterior vimos que la evolución del sexo y de los dos sexos pudo haber estado relacionada con la adquisición de mitocondrias. El sexo es necesario para mantener la función de genes individuales en genomas grandes, mientras que dos sexos contribuyen a mantener la calidad de las mitocondrias. La consecuencia no prevista fue que estos dos genomas evolucionan de maneras totalmente diferentes. Los genes nucleares se recombinan por el sexo en cada generación, mientras que los genes mitocondriales pasan de madre a hija en el óvulo, y se combinan rara vez, o nunca. Peor aún: los genes mitocondriales evolucionan 10-50 veces más deprisa que los genes del núcleo, en términos de su tasa de cambio de secuencia a lo largo de las generaciones, al menos en los

animales. Esto significa que las proteínas codificadas por los genes mitocondriales se transforman más deprisa y de maneras distintas en comparación con las proteínas codificadas por los genes del núcleo; pero aun así han de interactuar entre sí a distancias de angstroms para que los electrones se transfieran de manera eficiente a lo largo de la cadena respiratoria. Es difícil imaginar una disposición más absurda para un proceso tan fundamental para todos los seres vivos: ¡la respiración, la fuerza vital!

¿Cómo es que las cosas ocurrieron de esta manera? Existen pocos ejemplos mejores de la miopía de la evolución. Esta solución estrafalaria fue probablemente inevitable. Recuérdese el punto de partida: bacterias que viven dentro de otras bacterias. Sin esta endosimbiosis, vimos que la vida compleja no es posible, pues sólo las células autónomas son capaces de perder genes superfluos, lo que las deja en último término con sólo aquellos genes necesarios para controlar localmente la respiración. Esto parece bastante razonable, pero el único límite a la pérdida de genes es la selección natural; y la selección actúa a la vez sobre las células patrón y las mitocondrias. ¿Qué conduce a la pérdida de genes? En parte, simplemente la velocidad de replicación: las bacterias con los genomas más pequeños son las que se replican más rápidamente, con lo que tienden a dominar a lo largo del tiempo. Pero la velocidad de replicación no puede explicar la transferencia de genes al núcleo, sólo la pérdida de genes de las mitocondrias. En el capítulo anterior vimos por qué los genes mitocondriales llegan al núcleo: algunas mitocondrias mueren y vierten su DNA en la célula patrón, y este es incorporado al núcleo. Esto es difícil de detener. Parte de este DNA en el núcleo adquiere ahora una secuencia con un objetivo, un código de dirección, que dirige la proteína de nuevo a la mitocondria.

Esto puede parecer un acontecimiento estrafalario, pero en realidad se aplica a casi todas las 1.500 proteínas conocidas dirigidas a las mitocondrias; evidentemente, no es tan difícil. Ha de haber una situación transitoria en la que al mismo tiempo haya copias del mismo gen presentes en las mitocondrias supervivientes y en el núcleo. Al final, una de las dos copias se pierde. Con excepción de los 13 genes que codifican proteínas que permanecen en nuestras mitocondrias (<1 % del genoma inicial), la copia nuclear se conservó y la copia mitocondrial se perdió en cada caso. Esto no parece casualidad. ¿Por qué se favorece la copia nuclear? Hay varias razones plausibles, pero el trabajo teórico todavía no ha demostrado el caso de una u otra manera. Una posible razón es la eficacia masculina. Como las mitocondrias se transmiten por la línea femenina, de madre a hija, no es

posible seleccionar variantes mitocondriales que favorezcan la eficacia masculina, pues cualesquiera genes en las mitocondrias de los machos que resulten mejorar la eficacia masculina no son transmitidos nunca. Transferir estos genes mitocondriales al núcleo, donde son transmitidos tanto a los machos como a las hembras, podría por lo tanto mejorar la eficacia masculina tanto como la femenina. Los genes del núcleo también se recombinan mediante el sexo en cada generación, lo que quizá mejora todavía más la eficacia. Y después está el hecho de que los genes mitocondriales ocupan espacio físicamente, que podría ser ocupado mejor con la maquinaria de la respiración u otros procesos. Finalmente, hay radicales libres reactivos que se escapan de la respiración, que pueden mutar el DNA mitocondrial colindante; más adelante nos ocuparemos de los efectos de los radicales libres sobre la fisiología celular. En términos generales, hay muy buenas razones por las que los genes son transferidos desde las mitocondrias al núcleo; desde este punto de vista, es más sorprendente que haya genes que permanezcan allí.

¿Por qué lo hacen? La fuerza equilibradora, que discutimos en el capítulo 5, es la necesidad de que los genes controlen localmente la respiración. Recuérdese que el potencial eléctrico a través de la delgada membrana mitocondrial interna es de 150-200 milivolts, lo que da una intensidad de campo de 30 millones de volts por metro, igual a la de un relámpago. Se necesitan genes para controlar este potencial de membrana colosal en respuesta a cambios en el flujo de electrones, a la disponibilidad de oxígeno, proporción de ADP y ATP, número de proteínas respiratorias, y más cosas. Si un gen que se necesita para controlar la respiración de esta manera se transfiere al núcleo, y su producto proteínico no consigue volver a las mitocondrias con tiempo para evitar una catástrofe, entonces el «experimento» natural termina aquí mismo. Los animales (y plantas) que no transfieren aquel gen concreto al núcleo sobreviven, mientras que los que transfirieron el gen equivocado mueren, y con ellos sus genes desgraciadamente mal configurados.

La selección es ciega y despiadada. Continuamente se transfieren genes de las mitocondrias al núcleo. O la nueva disposición funciona mejor, y el gen permanece en su nuevo hogar, o no lo hace, y se exige algún castigo: probablemente la muerte. Al final, casi todos los genes mitocondriales o bien se perdieron totalmente, o bien fueron transferidos al núcleo, dejando un puñado de genes críticos en las mitocondrias. Esta es la base de nuestras cadenas respiratorias en mosaico: la selección ciega. Funciona. Dudo que un ingeniero inteligente lo hubiera diseñado de esta manera; pero esta fue,

aventuro, la única manera en que la selección natural podía fabricar una célula compleja, dado el requisito de una endosimbiosis entre bacterias. Esta solución ridícula era necesaria. En este capítulo examinaremos las consecuencias de las mitocondrias en mosaico: ¿hasta qué punto *predice* este requisito los rasgos de las células complejas? Argumentaré que la selección para las mitocondrias en mosaico puede efectivamente explicar algunos de los caracteres comunes más extraños de los eucariotas. Todos nosotros. Los resultados predichos de la selección incluyen efectos sobre nuestra salud, nuestra eficacia biológica, la fertilidad y la fecundidad, e incluso nuestra historia como especie.

Sobre el origen de las especies

¿Cómo y dónde actúa la selección? Sabemos que lo hace. La pistola humeante de muchas secuencias génicas atestigua una historia de selección para la coadaptación de los genes mitocondriales y nucleares: los dos conjuntos de genes cambian de maneras relacionadas. Podemos comparar las tasas de cambio de los genes mitocondriales y nucleares a lo largo del tiempo: pongamos que los millones de años que separan a los chimpancés de los humanos o los gorilas. Vemos de inmediato que los genes que interactúan directamente entre sí (los que codifican proteínas en la cadena respiratoria, por ejemplo) cambian aproximadamente a la misma velocidad, mientras que otros genes del núcleo cambian (evolucionan) por lo general de manera mucho más lenta. Claramente, un cambio en un gen mitocondrial tiende a producir un cambio compensatorio en un gen nuclear interactuante, o viceversa. De modo que sabemos que ha tenido lugar alguna forma de selección; la cuestión es: ¿qué procesos modelaron esta coadaptación?

La respuesta reside en la biofísica de la propia cadena respiratoria. Imaginemos lo que ocurre si los genomas nuclear y mitocondrial *no* concuerdan adecuadamente. Los electrones entran en la cadena respiratoria de manera normal, pero los genomas discordantes codifican proteínas que no se disponen cómodamente juntas. Algunas interacciones eléctricas entre aminoácidos (enlaces de hidrógeno) quedan afectadas, lo que significa que uno o dos centros redox pueden hallarse separados ahora por un angstrom más de lo normal. Como resultado, los electrones fluyen a través de la cadena respiratoria hasta el oxígeno a una fracción de su velocidad normal. Empiezan a acumularse en los primeros centros redox, incapaces de seguir avanzando, pues los centros redox corriente abajo ya están ocupados. La cadena

respiratoria se torna muy reducida, es decir, los centros redox se llenan de electrones (figura 32). Los primeros centros redox son grupos de hierro-azufre. El hierro se convierte de la forma Fe^{3+} a la forma Fe^{2+} (o reducida), que puede reaccionar directamente con el oxígeno para formar el radical superóxido $\text{O}_2^{\cdot-}$, cargado negativamente. Aquí el punto simboliza un único electrón desaparejado, que es la firma definitoria de un radical libre. Y esto pone al zorro en el gallinero.

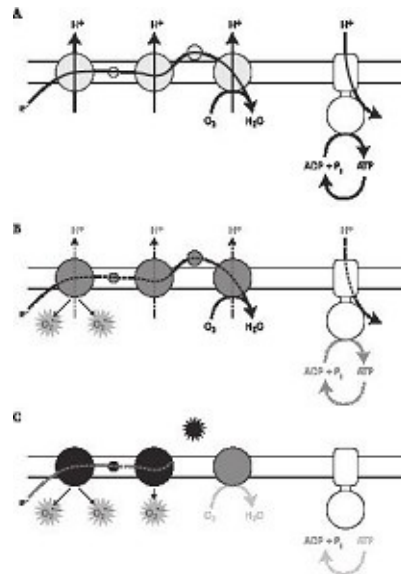


FIG. 32. Las mitocondrias en la muerte celular. **A** muestra el flujo de electrones normal a lo largo de la cadena respiratoria hasta el oxígeno (flecha sinuosa), con la corriente de electrones que impulsa la extrusión de protones a través de la membrana, y el flujo de protones a través de la ATP sintasa (derecha) que anima la síntesis de ATP. El color gris pálido de las tres proteínas respiratorias en la membrana indica que los complejos no están muy reducidos, pues los electrones no se acumulan en los complejos sino que son transmitidos rápidamente al oxígeno. **B** muestra los efectos concertados de enlentecer el flujo de electrones como resultado de una incompatibilidad entre los genomas mitocondrial y nuclear. El flujo de electrones lento se traduce en un menor consumo de oxígeno, bombeo limitado de protones, caída del potencial de membrana (porque se bombean menos protones) y desplome de la síntesis de ATP. La acumulación de electrones en la cadena respiratoria se indica mediante el sombreado más oscuro de los complejos proteínicos. El estado muy reducido del complejo I aumenta su reactividad con el oxígeno, formando radicales libres tales como superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$). **C** Si esta situación no se resuelve en cuestión de minutos, entonces los radicales libres reaccionan con lípidos de la membrana, entre ellos la cardiolipina, que resulta en la liberación del citocromo *c* (la pequeña proteína asociada laxamente con la membrana en **A** y **B** y que ahora se libera en **C**). La pérdida del citocromo *c* excluye totalmente el flujo de electrones al oxígeno, lo que reduce todavía más los complejos respiratorios (que ahora se muestran en negro), aumentando la pérdida de radicales libres y desplomando el potencial de membrana y la síntesis de ATP. Todos estos factores desencadenan la ruta de la muerte celular, que resulta en apoptosis.

Existen varios mecanismos, notablemente el enzima superóxido dismutasa, que eliminan rápidamente una acumulación de radicales superóxido. Pero la abundancia de tales enzimas está cuidadosamente calibrada. Demasiado supondría arriesgarse a inactivar una señal local de

importancia vital, que funciona un poco como una alarma de incendio. Los radicales libres actúan como el humo: si eliminamos el humo no resolvemos el problema. En este caso, la dificultad es que los dos genomas no funcionan bien juntos. El flujo de electrones se ve afectado, y esto genera radicales superóxido: una señal de humo.^[3] Por encima de un determinado umbral, los radicales libres oxidan los lípidos de membrana circundantes, notablemente la cardiolipina, lo que da como resultado la liberación de la proteína respiratoria citocromo *c*, que normalmente se encuentra ligada de forma laxa a la cardiolipina. Esto hunde totalmente el flujo de electrones, pues necesitan saltar al citocromo *c* para llegar al oxígeno. Si se elimina el citocromo *c* los electrones ya no pueden alcanzar el final de la cadena respiratoria. Sin flujo de electrones, no puede haber más bombeo de protones, y esto significa que el potencial eléctrico de la membrana se desplomará pronto. Así, tenemos tres alteraciones al flujo de electrones en la respiración: primero, la transferencia de electrones se hace más lenta, de modo que la tasa de síntesis de ATP también cae. Segundo, los grupos hierroazufre, muy reducidos, reaccionan con el oxígeno para producir un estallido de radicales libres, lo que provoca la liberación del citocromo *c* de su fijación a la membrana. Y tercero, si no se hace nada para compensar estos cambios, el potencial de membrana se desploma (figura 32).

Acabo de describir un curioso conjunto de circunstancias que se descubrieron por primera vez a mediados de la década de 1990 y que en aquel entonces fueron recibidas con «estupefacción general». Este es el desencadenante de la muerte celular programada, o apoptosis. Cuando una célula experimenta apoptosis, se mata a sí misma mediante un ballet minuciosamente coreografiado, el equivalente celular del cisne agonizante. Lejos de simplemente caer en pedazos y descomponerse, un ejército apoptótico de proteínas ejecutoras, los enzimas llamados caspasas, es liberado desde dentro. Las caspasas cortan las moléculas gigantes de la célula (DNA, RNA, carbohidratos y proteínas) en pedazos y fragmentos. Los fragmentos son atados en pequeños paquetes de membrana, ampollas, y suministrados a las células circundantes. A las pocas horas, toda traza de su existencia anterior ha desaparecido, retocada de la historia tan efectivamente como un encubrimiento del KGB en el Bolshoi.

La apoptosis tiene perfecto sentido en el contexto de un organismo multicelular. Es necesaria para esculpir tejidos durante el desarrollo embrionario, y para eliminar y sustituir células dañadas. Lo que resultó ser una sorpresa completa fue la implicación central de las mitocondrias,

especialmente de la proteína respiratoria *bona fide* citocromo *c*. ¿Por qué diantres la pérdida del citocromo *c* de las mitocondrias actuaría como una señal para la muerte celular? Desde el descubrimiento de este mecanismo, el misterio no ha hecho más que aumentar. Resulta que esta misma combinación de sucesos (niveles de ATP que caen, fuga de radicales libres, pérdida de citocromo *c* y un desplome del potencial de membrana) se conserva en todos los eucariotas. Células vegetales y levaduras se matan en respuesta a la misma señal exactamente. Nadie lo esperaba. Pero surge a partir de primeros principios, como una consecuencia inevitable de la selección de dos genomas: es *predeciblemente* una propiedad universal de la vida compleja.

Volvamos a pensar en nuestros electrones que se abren camino a lo largo de una cadena respiratoria dispareja. Si los genes mitocondriales y nucleares no funcionan adecuadamente juntos, el resultado biofísico natural es la apoptosis. Este es un magnífico ejemplo de selección natural que perfecciona un proceso que no se puede impedir que se produzca: una tendencia natural es elaborada por la selección, y en último término se convierte en un mecanismo genético sofisticado, que conserva en su núcleo una pista de su origen. Se necesitan dos genomas para que las células grandes y complejas existan. Pueden funcionar bien juntos, o la respiración fallará. Si no operan adecuadamente juntos, la célula es eliminada por apoptosis. Ahora esto puede verse como una forma de selección funcional contra las células con genomas disparejos. De nuevo, como observó el famoso genetista estadounidense de origen ruso Theodosius Dobzhansky, nada en biología tiene sentido si no es a la luz de la evolución.

De modo que tenemos un mecanismo para la eliminación de aquellas células cuyos genomas son incompatibles. Al revés, aquellas células cuyos genomas funcionan bien juntos no serán eliminadas por la selección. Sobre la evolución, el resultado es precisamente el que vemos: la coadaptación de los genomas mitocondrial y nuclear, de modo que los cambios de secuencia en un genoma estén compensados por los cambios de secuencia en el otro. Tal como se indicó en el capítulo anterior, la existencia de dos sexos aumenta la varianza entre las células germinales femeninas: diferentes óvulos contienen principalmente poblaciones clónicas de mitocondrias, y los diferentes huevos amplifican los diferentes clones de mitocondrias. Algunos de dichos clones resultarán funcionar bien frente al nuevo entorno nuclear del óvulo fecundado, y otros menos bien. Los que no funcionan suficientemente bien son eliminados por apoptosis; los que funcionan bien juntos sobreviven.

¿A qué sobreviven exactamente? En los organismos pluricelulares, la respuesta general es al desarrollo. A partir de un óvulo fecundado (zigoto),^[4] las células se dividen para formar un nuevo individuo. El proceso está exquisitamente controlado. Las células que mueren inesperadamente por apoptosis durante el desarrollo ponen en peligro todo el programa de desarrollo y pueden producir un aborto natural, un fracaso del desarrollo embrionario. Esto no es necesariamente una mala cosa. Es mucho mejor, desde el punto de vista desapasionado de la selección natural, detener temprano el desarrollo, antes de que se hayan dedicado demasiados recursos al nuevo individuo, que permitir que el desarrollo llegue a término. En este último caso, el hijo nacería con incompatibilidades entre los genes nucleares y los mitocondriales, lo que potencialmente causaría una enfermedad mitocondrial, pérdida de salud y muerte temprana. En cambio, interrumpir pronto el desarrollo (sacrificar un embrión si muestra graves incompatibilidades entre los genomas mitocondrial y nuclear) reduce obviamente la fertilidad. Si hay una proporción elevada de embriones que no consiguen desarrollarse a término, el resultado es infertilidad. Aquí, los costes y beneficios son absolutamente básicos para la selección natural: eficacia frente a fertilidad. Es evidente que han de existir controles refinados sobre qué incompatibilidades disparan la apoptosis y la muerte, y cuáles son toleradas.

Todo esto puede parecer un poco árido y teórico. ¿Importa realmente? ¡Sí!, al menos en unos pocos casos, que podrían ser la punta del iceberg. El mejor ejemplo proviene de Ron Burton, del Instituto Scripps de Investigaciones Marinas, quien ha estado trabajando desde hace más de una década en incompatibilidades mitocondriales-nucleares en el copépodo marino *Tigriopus californicus*. Los copépodos son pequeños crustáceos, de 1-2 mm de longitud, que se encuentran en casi todos los ambientes acuáticos; en este caso en las charcas intermareales de la isla de Santa Cruz, en el sur de California. Burton ha estado cruzando dos poblaciones diferentes de estos copépodos de lados opuestos de la isla, que habían estado aisladas reproductivamente durante miles de años, a pesar de vivir a sólo algunos kilómetros de distancia. Burton y sus colegas catalogan lo que se conoce como «colapso híbrido» en los apareamientos entre las dos poblaciones. Resulta intrigante que hay poco efecto en la primera generación, resultado de un cruzamiento simple entre las dos poblaciones; pero si a continuación los descendientes femeninos híbridos se aparean con un macho de la población paterna original, sus descendientes se encuentran terriblemente enfermos, en

un «estado lamentable», para citar parte del título de uno de los artículos de Burton. Aunque había toda una gama de resultados, en promedio la eficacia biológica de los híbridos fue sustancialmente menor: su síntesis de ATP se redujo alrededor del 40 %, y esto se reflejó en una reducción similar en la supervivencia, la fertilidad y el tiempo de desarrollo (en este caso, tiempo hasta la metamorfosis, que depende del tamaño corporal y por lo tanto de la tasa de crecimiento).

Todo el problema podría adscribirse a incompatibilidades entre los genes mitocondriales y nucleares mediante un sencillo expediente: volver a cruzar descendientes machos híbridos con hembras de la población materna original. Sus descendientes recuperaban ahora su eficacia normal y total. Sin embargo, en el experimento opuesto (cruzar descendientes hembras híbridas con machos de la población paterna original) no hubo efecto positivo sobre la eficacia biológica. Los descendientes seguían enfermos; de hecho, estaban peor que antes. Los resultados son relativamente fáciles de entender. Las mitocondrias proceden siempre de la madre, y para funcionar correctamente necesitan interactuar con genes en el núcleo que sean similares a los de la madre. Al cruzarlos con machos de una población genéticamente distinta, las mitocondrias de la madre se emparejan con genes nucleares que no funcionan bien con dichas mitocondrias. En la primera generación de este cruzamiento, el problema no es demasiado grave, pues el 50 % de los genes nucleares proceden todavía de la madre, y estos funcionan bien con las mitocondrias maternas. Pero en la segunda generación de híbridos, el 75 % de los genes nucleares son ahora incompatibles con las mitocondrias, y vemos una pérdida grave de eficacia. Cruzar machos híbridos con hembras de la población materna original significa que ahora el 62,5 % de los genes nucleares proceden de la población materna y *casan* con las mitocondrias. Se recupera la salud. Pero el cruzamiento inverso tiene el efecto opuesto: ahora las mitocondrias maternas *no casan* con alrededor del 87,5 % de los genes nucleares. No es extraño que fueran un grupo enfermizo.

Colapso híbrido. La mayoría de nosotros estamos familiarizados con la idea de vigor híbrido. La exogamia es beneficiosa, porque es menos probable que individuos no emparentados compartan las mismas mutaciones en los mismos genes, de modo que es probable que las copias heredadas de padre y madre sean complementarias y mejoren la eficacia. Pero el vigor híbrido no va más allá. Es probable que los cruzamientos entre especies distintas produzcan descendientes que son inviables o estériles. Esto es el colapso híbrido. Las barreras sexuales entre especies estrechamente emparentadas son

mucho más permeables de lo que los libros de texto quieren hacernos creer: especies que prefieren ignorarse mutuamente en la naturaleza, por razones de comportamiento, suelen aparearse con éxito en cautividad. La definición tradicional de una especie (la imposibilidad de producir descendientes fértiles en cruzamientos entre poblaciones) simplemente no es cierta para muchas especies estrechamente emparentadas. No obstante, a medida que las poblaciones divergen con el tiempo, entre ellas se yerguen barreras reproductivas, y en último término dichos cruzamientos no producen descendientes fértiles. Dichas barreras han de empezar a afirmarse en cruzamientos entre poblaciones de la misma especie que han estado reproductivamente aisladas durante largos períodos, como los copépodos de Ron Burton. En este caso, el colapso es totalmente atribuible a incompatibilidades entre los genes mitocondriales y los nucleares. ¿Podrían incompatibilidades similares causar colapso híbrido en el origen de las especies de manera más general?

Así lo sospecho. Desde luego, este es sólo un mecanismo entre muchos, pero se ha informado de otros ejemplos de colapso «mitonuclear» en muchas especies, desde moscas y avispas hasta trigo, levadura e incluso ratones. El hecho de que dicho mecanismo surja del *requisito* de que dos genomas funcionen adecuadamente juntos implica que la especiación se sigue inevitablemente en los eucariotas. Aun así, algunos efectos son a veces más pronunciados que otros. La razón se relaciona aparentemente con la tasa de cambio de los genes mitocondriales. En el caso de los copépodos, los genes mitocondriales evolucionan hasta 50 veces más deprisa que los genes del núcleo. En consecuencia, el colapso mitonuclear es más grave en los copépodos que en las moscas del vinagre. La tasa más célere de cambio se traduce en más diferencias en la secuencia dentro de un tiempo determinado, y de ahí una mayor probabilidad de incompatibilidades entre genomas en cruzamientos entre poblaciones diferentes.

Se desconoce exactamente por qué los genes mitocondriales de los animales evolucionan mucho más deprisa que los nucleares. Doug Wallace, pionero e inspirador de la genética mitocondrial, afirma que las mitocondrias son la primera línea en la adaptación. Los cambios rápidos en los genes mitocondriales permiten que los animales se adapten velozmente a dietas y climas cambiantes, los primeros pasos que preceden a las adaptaciones morfológicas, más lentas. Me gusta la idea, aunque todavía carecemos de pruebas buenas ya sea a favor o en contra de la misma. Pero si Wallace tiene razón, entonces la adaptación mejora al lanzar continuamente nuevas

variantes de secuencias mitocondriales sobre las que la selección puede actuar. Estos cambios, al ser los primeros en facilitar adaptaciones a ambientes nuevos, figuran también entre los primeros heraldos de la especiación. Esto corresponde a una regla curiosa y antigua en biología, que estableció por vez primera el inimitable J. B. S. Haldane, uno de los padres fundadores de la biología evolutiva. Una nueva interpretación de esta regla sugiere que la coadaptación mitonuclear puede desempeñar realmente un papel importante en el origen de las especies, y en nuestra propia salud.

La determinación del sexo y la regla de Haldane

Haldane era dado a declaraciones memorables, y en 1922 efectuó este notable anuncio:

Cuando en la descendencia de dos razas animales diferentes un sexo está ausente, es raro o estéril, dicho sexo es el sexo heterocigoto [heterogamético].

Habría sido más fácil si hubiera dicho el «masculino», pero así realmente hubiera sido menos general. El macho es heterocigoto o heterogamético en los mamíferos, que quiere decir que el macho tiene dos cromosomas sexuales diferentes: un cromosoma X y uno Y. Las hembras de mamíferos poseen dos cromosomas X, y por lo tanto son homocigotas para sus cromosomas sexuales (homogaméticas). Para las aves y algunos insectos la cosa va al revés. Aquí la hembra es heterogamética, pues posee un cromosoma W y uno Z, mientras que el macho es homogamético, con dos cromosomas Z. Imagine el lector un cruzamiento entre un macho y una hembra de dos especies muy emparentadas, que produce descendencia viable. Pero ahora considere más detenidamente estos descendientes: son todos machos, o todas hembras; o si están presentes ambos sexos, entonces uno de los dos sexos es estéril, o está lisiado de alguna otra manera. La regla de Haldane dice que este sexo será el masculino en los mamíferos y el femenino en las aves. El catálogo de ejemplos que se ha acumulado desde 1922 es impresionante: cientos de casos se ajustan a la regla, en muchos tipos, sorprendentemente con poquísimas excepciones para un tema tan confundido por las excepciones como es la biología.

Ha habido varias explicaciones plausibles para la regla de Haldane, aunque ninguna de ellas puede explicar todos los casos, y por lo tanto ninguna de ellas es totalmente satisfactoria desde el punto de vista intelectual. Por ejemplo, la selección sexual es más fuerte en los machos, que han de competir

entre ellos por la atención de las hembras (técnicamente, hay una mayor varianza en el éxito reproductor entre los machos que entre las hembras, lo que hace que los rasgos sexuales masculinos sean más visibles para la selección).^[5] A su vez, esto hace a los machos más vulnerables al colapso híbrido en un cruzamiento entre poblaciones diferentes. El problema es que esta explicación particular no explica por qué los machos de aves son menos vulnerables al colapso híbrido que las hembras.

Otra dificultad es que puede decirse que la regla de Haldane va más allá de los meros cromosomas sexuales, que parecen algo provincianos en una visión más amplia de la evolución. Muchos reptiles y anfibios carecen totalmente de cromosomas sexuales, sino que definen sus sexos sobre la base de la temperatura; los huevos incubados a una temperatura mayor se desarrollan en machos, u ocasionalmente viceversa. En realidad, dada su importancia en apariencia básica, los mecanismos de la determinación sexual son desconcertantemente variables de una especie a otra. El sexo puede estar determinado por los parásitos, o por el número de cromosomas, o por hormonas, desencadenantes ambientales, el estrés, la densidad de población o incluso las mitocondrias. El hecho de que uno de los dos sexos tienda a resultar peor afectado en cruzamientos entre poblaciones, incluso cuando el sexo no está determinado por ningún cromosoma, sugiere que puede haber un mecanismo más profundo en marcha. En realidad, el hecho mismo de que los mecanismos detallados de la determinación del sexo sean tan variables, pero el desarrollo de los dos sexos sea tan consistente, implica que podría existir alguna base subyacente conservada para la determinación del sexo (el proceso que impulsa el desarrollo del macho o de la hembra), que genes diferentes simplemente embellecen.

Una posible base subyacente es la tasa metabólica. Incluso los antiguos griegos entendían que los machos son, literalmente, más calientes que las hembras: la hipótesis del «macho caliente». En mamíferos tales como los humanos y los ratones, la distinción más temprana entre los dos sexos es la tasa de crecimiento: los embriones humanos masculinos crecen algo más deprisa que los femeninos, una diferencia que puede medirse al cabo de horas de la concepción, utilizando una regla (pero, definitivamente, no lo intente el lector en casa). En el cromosoma Y, el gen que dicta el desarrollo del macho en los humanos, el gen *SRY*, acelera la tasa de crecimiento al poner en marcha una serie de factores de crecimiento: normalmente son activos a la vez en machos y hembras, sólo que su actividad se establece en un nivel más alto en los machos que en las hembras. Las mutaciones que aumentan la actividad de

dichos factores de crecimiento, al acelerar la tasa de crecimiento, pueden inducir un cambio de sexo, forzando un desarrollo masculino en aquellos embriones femeninos que carecen de un cromosoma Y (o un gen *SRY*). Y al revés, mutaciones que reducen su actividad pueden tener el efecto opuesto, convirtiendo a machos con un cromosoma Y perfectamente funcional en hembras. Todo esto implica que la tasa de crecimiento es la fuerza real detrás del desarrollo sexual, al menos en los mamíferos. Los genes simplemente mantienen las riendas, y pueden ser sustituidos fácilmente a lo largo de la evolución: un gen que establece la tasa de crecimiento es sustituido por un gen diferente que establece la misma tasa de crecimiento.

La idea de que los machos tienen una tasa de crecimiento más rápida corresponde de manera intrigante al hecho de que la temperatura determina qué sexo se desarrollará en los anfibios y en reptiles tales como los caimanes. Esto está relacionado porque la tasa metabólica también depende en parte de la temperatura. Dentro de unos límites, elevar la temperatura del cuerpo de un reptil 10 °C (tumbándose al sol, por ejemplo) duplica aproximadamente la tasa metabólica, que a su vez mantiene una tasa de crecimiento más rápida. Aunque no siempre ocurre que los machos se desarrollen a la temperatura mayor (por diversas razones sutiles), la relación entre sexo y tasa de crecimiento, ya la establezcan los genes o la temperatura, se conserva más profundamente que cualquier mecanismo particular. Parece como si varios genes oportunistas hayan tomado de vez en cuando las riendas del control del desarrollo, estableciendo una tasa de desarrollo que induce el desarrollo de un macho o de una hembra. Incidentalmente, esta es una razón por la que los hombres no han de preocuparse por la desaparición del cromosoma Y: su función quedará a cargo probablemente de algún otro factor, posiblemente un gen en un cromosoma diferente, que establecerá la tasa metabólica más rápida necesaria para el desarrollo del macho. También podría explicar la extraña vulnerabilidad de los testículos externos en los mamíferos; conseguir la temperatura adecuada es algo que está mucho más profundamente incrustado en nuestra biología que los escrotos.

Debo decir que estas ideas me llegaron como una revelación. La hipótesis de que el sexo está determinado en último término por la tasa metabólica la ha avanzado varias décadas Ursula Mittwoch, una colega en el UCL que es todavía notablemente activa y publica artículos importantes a la edad de 90 años. Sus artículos no son tan bien conocidos como deberían, quizá porque las medidas de parámetros «poco sofisticados» como la tasa de crecimiento, el tamaño del embrión y el contenido en DNA y proteína gonadales, parecen

anticuados en la era de la biología molecular y la secuenciación génica. Ahora que estamos entrando en una nueva era de la epigenética (¿qué factores controlan la expresión de los genes?) sus ideas resuenan mejor, y espero que ocupen el lugar que les corresponde en la historia de la biología.^[6]

Pero ¿cómo se relaciona todo esto con la regla de Haldane? La esterilidad o la inviabilidad corresponden a una pérdida de función. Pasado un determinado umbral, el órgano o el organismo falla. Los límites de la función dependen de dos criterios simples: las demandas metabólicas necesarias para realizar la tarea (producir espermatozoides, o lo que sea) y la energía metabólica disponible. Si la energía disponible es inferior a la requerida, entonces el órgano o el organismo muere. En el mundo sutil de las redes génicas puede parecer que estos son criterios absurdamente directos, pero no obstante son importantes para ello. Coloquémonos una bolsa de plástico sobre la cabeza y cortaremos nuestra energía metabólica en relación a nuestras necesidades. La función cesa en poco más de un minuto, al menos en el cerebro. Los requerimientos metabólicos de nuestro cerebro y nuestro corazón son altos; serán los primeros en morir. Las células de nuestra piel o nuestros intestinos podrán sobrevivir mucho más; tienen requerimientos mucho menores. El oxígeno residual será suficiente para cubrir sus bajas necesidades metabólicas durante horas o quizá incluso días. Desde el punto de vista de nuestras células constituyentes, la muerte no es o todo o nada, es un continuo. Somos una constelación de células, y no todas mueren a la vez. Las que tienen las demandas mayores son por lo general las primeras que no consiguen cubrirlas.

Este es precisamente el problema en las enfermedades mitocondriales. La mayoría implican degeneración neuromuscular, que afecta al cerebro y al músculo esquelético, esencialmente los tejidos con la mayor tasa metabólica. La vista es especialmente vulnerable: la tasa metabólica de las células de la retina y el nervio óptico es la mayor del cuerpo, y las enfermedades mitocondriales como la neuropatía óptica hereditaria de Leber afectan al nervio óptico, causando ceguera. Es difícil generalizar acerca de las enfermedades mitocondriales, pues su gravedad depende de muchos factores: el tipo de mutación, el número de mutantes y también su segregación entre tejidos. Pero, dejando eso de lado, el hecho es que las enfermedades mitocondriales afectan principalmente a los tejidos con los requerimientos metabólicos más altos.

Imagine el lector que el número y tipo de mitocondrias en dos células son los mismos, lo que les confiere capacidad de combinar para generar ATP. Si

las demandas metabólicas impuestas a estas dos células son diferentes, el resultado será diferente (figura 33). Para la primera célula, pongamos que sus demandas metabólicas son bajas: las cubre de manera cómoda, produciendo más ATP del necesario y gastándolo en cualquiera que sea su tarea. Imaginemos ahora que las demandas de la segunda célula son mucho mayores; en realidad, más elevadas que su máxima capacidad de producir ATP. La célula se esfuerza para cubrir sus demandas, con toda su fisiología dirigida a satisfacer esta producción elevada. Los electrones se precipitan en las cadenas respiratorias, pero su capacidad es demasiado baja: los electrones entran más deprisa de lo que pueden salir. Los centros redox quedan muy reducidos, y reaccionan con el oxígeno para producir radicales libres. Estos oxidan los lípidos de las membranas inmediatas, liberando citocromo *c*. El potencial de membrana cae. La célula muere por apoptosis. Esta sigue siendo una forma de selección funcional, incluso en un escenario de tejidos, pues las células que no pueden cubrir sus necesidades metabólicas son eliminadas, dejando las que sí pueden.

Desde luego, la eliminación de las células que no funcionan lo bastante bien sólo mejora la función general de los tejidos si son sustituidas por nuevas células procedentes de la población de células madre. Un problema principal con las neuronas y las células musculares es que no pueden ser sustituidas. ¿Cómo podría ser sustituida una neurona? La experiencia de nuestra vida está escrita en redes sinápticas, y cada neurona forma hasta 10.000 sinapsis diferentes. Si la neurona muere por apoptosis, estas conexiones sinápticas se pierden para siempre, junto con toda la experiencia y personalidad que pudiera haber estado escrita en ellas. Aquella neurona es insustituible. En realidad, aunque son menos evidentemente necesarios, todos los tejidos diferenciados terminalmente son insustituibles: su existencia misma es imposible sin la profunda distinción entre línea germinal y soma que se discutió en el capítulo anterior. La selección va de descendientes. Si los organismos con un cerebro grande e irremplazable dejan más descendientes viables que los organismos con cerebros pequeños y sustituibles, entonces prosperarán. La selección sólo puede actuar de esta manera cuando hay una distinción entre línea germinal y soma; pero cuando lo hace, el cuerpo se vuelve desechable. La duración de la vida se torna finita. Y las células que no puedan cubrir sus necesidades metabólicas acabarán por matarnos.

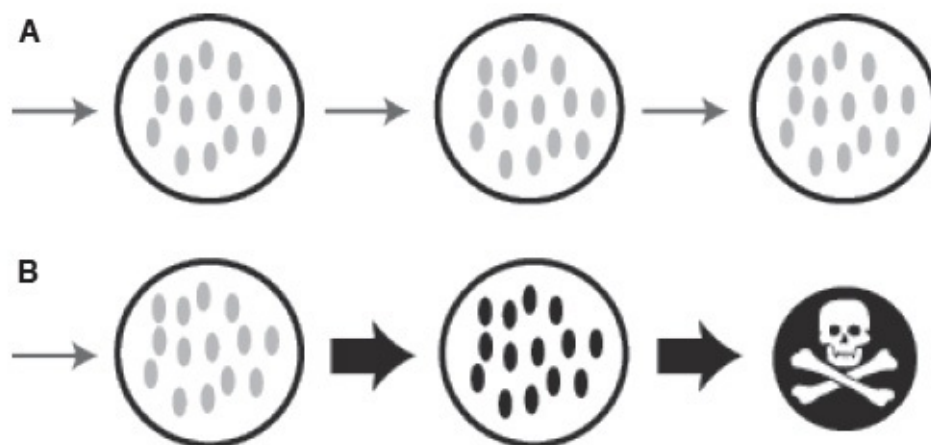


FIG. 33. El destino depende de la capacidad de satisfacer la demanda. Dos células con capacidad mitocondrial equivalente, que se enfrentan a demandas diferentes. En **A** la demanda es moderada (tal como indican las flechas); las mitocondrias pueden satisfacerla cómodamente sin reducirse mucho (lo que se indica con el sombreado gris pálido). En **B** la demanda inicial es moderada, pero después aumenta hasta un nivel muy superior. La entrada de electrones a las mitocondrias aumenta proporcionalmente, pero su capacidad es insuficiente y los complejos respiratorios se reducen mucho (sombreado oscuro). A menos que pueda aumentarse rápidamente la capacidad, el resultado es muerte celular por apoptosis (como se ilustra en la figura 32).

Esta es la razón por la que la tasa metabólica importa. Es más probable que las células con una tasa metabólica más rápida no consigan cubrir sus demandas, dada la misma producción mitocondrial. No sólo enfermedades mitocondriales, sino también el envejecimiento normal y las enfermedades relacionadas con la edad tienen más probabilidades de afectar a los tejidos con las demandas metabólicas más elevadas. Y para dar la vuelta completa al círculo: el sexo con las demandas metabólicas más elevadas. Los machos tienen una tasa metabólica más rápida que las hembras (al menos en los mamíferos). Si hay algún defecto genético en las mitocondrias, dicho defecto quedará desenmascarado en gran parte en el sexo con la tasa metabólica más rápida: el masculino. Algunas enfermedades mitocondriales son efectivamente más comunes en los hombres que en las mujeres; la neuropatía óptica hereditaria de Leber, por ejemplo, es cinco veces más prevalente en los hombres, mientras que la enfermedad de Parkinson, que tiene asimismo un fuerte componente mitocondrial, es dos veces más común en ellos. Los machos también deberían verse más gravemente afectados por las incompatibilidades mitonucleares. Si dichas incompatibilidades son producidas por entrecruzamiento entre poblaciones reproductivamente aisladas, el resultado debería ser colapso híbrido. Así, el colapso híbrido es más marcado en el sexo con la tasa metabólica más elevada, y en este sexo, dentro de los tejidos con la mayor tasa metabólica. De nuevo, todo eso es una

consecuencia *predecible* de las necesidades de dos genomas en toda vida compleja.

Estas consideraciones ofrecen una explicación bella y simple de la regla de Haldane: el sexo con la tasa metabólica más rápida tiene más probabilidades de ser estéril o inviable. Pero ¿es cierto, o de verdad importante? Una idea puede ser cierta pero trivial, y nada de esto es incompatible con otras causas de la regla de Haldane. No hay nada que diga que la tasa metabólica deba ser la única causa; pero ¿contribuye de manera importante? Así lo creo. Es bien sabido que la temperatura exacerba el colapso híbrido, por ejemplo. Cuando el gorgojo de la harina *Tribolium castaneum* se cruza con una especie estrechamente emparentada, *Tribolium freeman*, la descendencia híbrida es normal a su temperatura de cría normal de 29 °C; pero si se los mantiene a 34 °C, las hembras (en este caso) desarrollan deformidades en sus patas y antenas. Este tipo de sensibilidad a la temperatura está muy extendido, y a menudo causa esterilidad específica del sexo, y se comprende más fácilmente en términos de tasa metabólica. Por encima de un umbral de demanda concreto, determinados tejidos empezarán a colapsarse.

Estos tejidos determinados suelen incluir los órganos sexuales, especialmente en los machos, en los que la producción de espermatozoides continúa durante toda la vida. Un ejemplo sorprendente se encuentra en las plantas, conocido como esterilidad citoplasmática masculina. La mayoría de las plantas con flores son hermafroditas, pero una gran proporción presentan esterilidad masculina, lo que les proporciona dos «sexos»: hermafroditas y hembras (por esterilidad masculina). Este percance es causado por las mitocondrias y por lo general se ha interpretado en términos de conflicto egoísta.^[7] Pero los datos moleculares sugieren que la esterilidad masculina puede reflejar simplemente la tasa metabólica. El científico vegetal Chris Leaver, en Oxford, ha demostrado que la causa de la esterilidad citoplasmática masculina en los girasoles es un gen que codifica una única subunidad del enzima ATP sintasa en las mitocondrias. El problema en este caso es un error de recombinación, que afecta a una proporción relativamente pequeña de los enzimas ATP sintasa (es importante que no los afecte a todos). Esto reduce la tasa máxima de síntesis de ATP. En la mayoría de los tejidos, los efectos de esta mutación son imperceptibles: sólo los órganos sexuales masculinos, las anteras, degeneran realmente. Degeneran porque sus células constituyentes mueren por apoptosis, lo que implica la liberación del citocromo *c* de sus mitocondrias, exactamente de la misma manera que ocurre

en nosotros. Las anteras parecen ser el único tejido de los girasoles con una tasa metabólica que es lo bastante alta para desencadenar la degeneración: sólo allí las mitocondrias defectuosas no consiguen cubrir sus demandas metabólicas. El resultado es esterilidad específica de los machos.

Se ha informado de resultados similares en la mosca del vinagre *Drosophila*. Transfiriendo el núcleo de una célula a otra, es posible construir células híbridas (cíbridos) en las que el genoma nuclear es más o menos idéntico, pero los genes mitocondriales difieren.^[8] Hacer esto con óvulos produce moscas embrionarias que son genéticamente idénticas en su origen nuclear, pero que poseen genes mitocondriales de especies emparentadas. Los resultados son asombrosamente diferentes, en función de los genes mitocondriales. En los mejores casos, no hay nada equivocado en las moscas acabadas de nacer. En los cruzamientos peores, los machos son estériles, al ser el macho el sexo heterogamético en *Drosophila*. Más interesantes son los casos intermedios, en los que las moscas parecen estar bien. Sin embargo, una observación más detenida de la actividad de los genes en varios órganos demuestra que tienen problemas en los testículos. En los machos de moscas, más de 1.000 genes en los testículos y órganos sexuales accesorios son regulados al alza.^[9] No se acaba de entender qué es lo que ocurre, pero la explicación más sencilla, en mi opinión, es que estos órganos no pueden cubrir realmente las demandas metabólicas que se les imponen. Sus mitocondrias no son totalmente compatibles con los genes del núcleo. Las células de los testículos, con sus elevadas demandas metabólicas, están fisiológicamente estresadas, y dicho estrés produce una respuesta que implica a una parte sustancial del genoma. Como en la esterilidad citoplasmática masculina en las plantas, sólo resultan afectados los órganos metabólicamente cuestionados, y sólo en los machos.^[10]

Si todo esto es lo que ocurre, ¿por qué son las hembras las afectadas en las aves? De manera aproximada vale el mismo razonamiento, pero con algunas diferencias intrigantes. En unas pocas aves, notablemente aves rapaces, la hembra es mayor que el macho, y por ello es presumible que crezca más deprisa. Pero esto no es universal. Los trabajos iniciales de Ursula Mittwoch demuestran que en gallinas y pollos los ovarios crecen más rápidamente que los testículos, después de un inicio lento durante la primera semana aproximadamente. En estos casos la predicción sería que las hembras de aves tendrían que padecer esterilidad en lugar de inviabilidad, pues sólo sus órganos sexuales crecen más deprisa. Pero esto no es cierto. De hecho, la mayoría de los casos de la regla de Haldane en aves parecen corresponder a

inviabilidad en lugar de esterilidad. Esto me desconcertaba hasta el año pasado, cuando Geoff Hill, un especialista en selección sexual en aves, me envió su artículo sobre la regla de Haldane en las aves. Hill indicaba que unos pocos genes nucleares que codifican proteínas respiratorias en aves se encuentran en el cromosoma Z (recuérdese que, en las aves, los machos tienen dos cromosomas Z, mientras que las hembras tienen un cromosoma Z y un cromosoma W, lo que hace de ellas el sexo heterogamético). ¿Por qué importa esto? Si las hembras de aves sólo heredan una copia del cromosoma Z, sólo obtienen una copia de varios genes mitocondriales que son críticos, y los heredan de su padre. Si la madre no eligió al padre con cuidado, entonces sus genes mitocondriales quizá no casen con la única copia de sus genes nucleares. El colapso podría ser inmediato y grave.

Hill aduce que esta disposición sitúa la carga sobre la hembra para seleccionar su pareja con cuidado extremo, o pagar el grave castigo (sus hijas morirán). Esto a su vez podría explicar el brillante plumaje y coloración de los machos de aves. Si Hill está en lo cierto, el patrón detallado del plumaje señala el tipo mitocondrial: se postula que las demarcaciones nítidas del patrón del plumaje reflejan demarcaciones nítidas en el tipo de DNA mitocondrial. Por ello la hembra usa el patrón como guía de la compatibilidad. Pero un macho del tipo adecuado puede todavía ser un espécimen muy pobre. Hill afirma que el brillo del color refleja la función mitocondrial, pues la mayoría de los pigmentos se sintetizan en las mitocondrias. Un macho de vivos colores ha de tener genes mitocondriales de la máxima calidad. En la actualidad hay pocas pruebas que respalden esta hipótesis, pero da un sentido de lo ubicua que puede llegar a ser la necesidad de coadaptación mitonuclear. Da que pensar el que el requerimiento para dos genomas en la vida compleja pueda explicar misterios evolutivos tan dispares como el origen de las especies, el desarrollo de los sexos y la vívida coloración de los machos de aves.

Y puede ser todavía más profundo. Hay castigos si se da incompatibilidad mitonuclear, pero también hay costes si no se produce y se consigue una buena compatibilidad. El equilibrio de costes y beneficios tiene que diferir entre las diferentes especies, en función de sus necesidades aeróbicas. Veremos que la compensación es entre la eficacia biológica y la fertilidad.

El umbral de la muerte

Imagine el lector que puede volar. Gramo por gramo, tiene más del doble de la potencia de un guepardo en plena carrera, una notable combinación de fuerza, capacidad aeróbica y ligereza. El lector no puede esperar elevarse en el aire si sus mitocondrias no son prácticamente perfectas. Considere la competencia por el espacio en sus músculos de vuelo. Necesita miofibrillas, desde luego, los filamentos deslizantes que producen la contracción muscular. Cuantas más miofibrillas pueda empaquetar, más fuerte podrá ser, pues la potencia de un músculo depende del área de su sección transversal, como una cuerda. Sin embargo, a diferencia de la cuerda, la contracción muscular ha de recibir la energía del ATP. Mantener el esfuerzo durante mucho más de un minuto requiere la síntesis de ATP en el lugar mismo. Esto significa que el lector necesita mitocondrias directamente en el músculo. Estas ocupan espacio que de otro modo podría ser ocupado por más miofibrillas. Las mitocondrias también necesitan oxígeno. Esto significa capilares, para suministrar oxígeno y eliminar desechos. La distribución óptima del espacio en el músculo aerobio es de alrededor de un tercio para las miofibrillas, un tercio para las mitocondrias y un tercio para los capilares. Esto vale para nosotros, para los guepardos y para los colibríes, que tienen, con mucho, las tasas metabólicas más altas de todos los vertebrados. El resumen es que no podemos conseguir más potencia simplemente acumulando más mitocondrias.

Todo esto significa que la única manera en que las aves pueden generar la potencia suficiente para permanecer en el aire por mucho tiempo es poseer mitocondrias «supercargadas», capaces de generar más ATP por segundo por unidad de superficie que las mitocondrias «normales». El flujo de electrones desde el alimento al oxígeno ha de ser rápido. Esto se traduce en un bombeo rápido de protones y una tasa rápida de síntesis de ATP, necesaria para sustentar la elevada tasa metabólica. La selección ha de actuar a cada paso, acelerando la tasa máxima a la que opera cada proteína respiratoria. Podemos medir dichas tasas, y sabemos que los enzimas de las mitocondrias de aves operan de hecho más rápidamente que los de los mamíferos. Pero, como hemos visto, las proteínas respiratorias son mosaicos, compuestos de subunidades codificadas por dos genomas diferentes. Un flujo rápido de electrones supone una selección fuerte para que los dos genomas funcionen bien juntos, para la coadaptación mitonuclear. Cuanto mayores son las necesidades aeróbicas, más fuerte ha de ser esta selección para la coadaptación. Las células con genomas que no funcionan bien juntos son eliminadas por apoptosis. El lugar más razonable para que dicha selección ocurra, tal como hemos visto, es durante el desarrollo embrionario. Desde un

punto de vista desapasionadamente teórico, tiene más sentido acabar muy pronto con el desarrollo embrionario si el embrión tiene genomas incompatibles, que no funcionan lo bastante bien juntos para mantener el vuelo.

Pero ¿cuán incompatible es incompatible, cuán malo es malo? Presumiblemente, ha de haber algún tipo de umbral, un punto en el cual se dispara la apoptosis. Por encima de este umbral, la velocidad del flujo de electrones a través de la cadena respiratoria en mosaico no es lo bastante buena: no está a la altura de la tarea. Las células individuales, y por extensión todo el embrión, mueren por apoptosis. Y al revés, por debajo del umbral, el flujo de electrones es lo bastante rápido. Si es así, ello significa que los dos genomas han de funcionar bien juntos. Las células, y por extensión todo el embrión, no se matan. En lugar de ello, el desarrollo continúa y si todo va bien nace un pollo sano, con sus mitocondrias «preprobadas» y con el sello de que son aptas para su objetivo.^[11] El punto crucial es que «aptas para su objetivo» ha de variar con el objetivo. Si el objetivo es el vuelo, entonces los genomas han de concordar de manera casi perfecta. El coste de una elevada capacidad aeróbica es una fertilidad baja. Más embriones que podrían haber sobrevivido con un objetivo algo menor han de ser sacrificados en el altar de la perfección. Podemos ver incluso las consecuencias en las secuencias de genes mitocondriales. Su tasa de cambio en las aves es menor que en la mayoría de los mamíferos (excepto los murciélagos, que se enfrentan al mismo problema que las aves). Las aves ápteras, que no afrontan las mismas limitaciones, tienen una tasa de cambio más rápida. La razón por la que la mayoría de las aves tienen tasas de cambio bajas es que ya han perfeccionado su secuencia mitocondrial para el vuelo. Los cambios a partir de esta secuencia ideal no se toleran fácilmente, de modo que son típicamente eliminados por la selección. Si la mayor parte del cambio es eliminado, entonces lo que resta es relativamente invariable.

¿Y qué ocurre si adoptamos un propósito menor? Digamos que soy una rata (y, como sigue la canción escolar de mi hijo, «no hay manera de librarme de ello») y no tengo ningún interés en volar. Sería estúpido sacrificar la mayor parte de mis posibles descendientes al altar de la perfección. Hemos visto que el desencadenante de la apoptosis (la selección funcional) es la pérdida de radicales libres. Un flujo lento de electrones en la respiración presagia una compatibilidad reducida entre los genomas mitocondrial y nuclear. Las cadenas respiratorias se tornan muy reducidas y liberan radicales libres. Se libera citocromo *c* y el potencial de membrana cae. Si yo fuera un

ave, esta combinación desencadenaría la apoptosis. Mis hijos morirían una y otra vez en estado embrionario. Pero soy una rata y no quiero eso. ¿Qué pasa si, por algún juego de manos bioquímico, «ignoro» la señal de radicales libres que anuncia la muerte de mis descendientes? Elevo el umbral de muerte, es decir, que puedo tolerar más pérdida de radicales libres antes de que se dispare la apoptosis. Obtengo un beneficio incalculable: la mayor parte de mis hijos sobreviven al desarrollo embrionario. Me hago más fértil. ¿Qué precio pagaré por mi fertilidad creciente?

Es verdad que nunca volaré. Y, de manera más general, mi capacidad aeróbica estará limitada. La probabilidad de que mis hijos tengan una concordancia óptima entre los genes mitocondriales y nucleares es remota. Esto lleva directamente a otro importante emparejamiento de costes y beneficios: la adaptabilidad frente a la enfermedad. Recuerde el lector la hipótesis de Doug Wallace según la cual la rápida evolución de los genes mitocondriales en los animales facilita su adaptación a diferentes dietas y climas. No sabemos realmente como funciona esto, o si de hecho funciona, pero sería sorprendente que no hubiera algo de verdad en ello. La primera línea de la adaptación está relacionada con la dieta y la temperatura corporal (no sobreviviremos durante mucho tiempo si no podemos cubrir nuestras necesidades básicas), y las mitocondrias son absolutamente centrales para ambas cosas. El desempeño de las mitocondrias depende en gran medida de su DNA. Diferentes secuencias de DNA soportan diferentes niveles de desempeño. Algunas funcionarán mejor en ambientes más fríos que en los más cálidos, o en una mayor humedad, o quemando una dieta de grasas, etc.

Ha habido indicios, a partir de la distribución geográfica aparentemente no aleatoria de los diferentes tipos de DNA mitocondrial en las poblaciones humanas, de que podría realmente existir la selección en determinados ambientes, pero poco más que indicios. Pero es indudable que hay menos variación en el DNA mitocondrial de las aves, como acabamos de indicar. El hecho mismo de que la mayor parte de cambios a partir de la secuencia óptima para el vuelo sean eliminados por la selección significa que queda un DNA mitocondrial menos variado; de modo que hay menos margen para que la selección elija alguna variante mitocondrial que simplemente resulte ser particularmente buena en el frío, o con una dieta grasa. En este sentido es curioso que las aves suelen migrar en lugar de padecer un cambio estacional en las condiciones ambientales. ¿Podría ser que sus mitocondrias sean más capaces de soportar el esfuerzo de la migración que de funcionar en el ambiente más riguroso al que se enfrentarían si no se movieran? Y

contrariamente, las ratas presentan mucha más variación, y a partir de primeros principios esto debiera darles la materia prima para una mejor adaptación. ¿Ocurre realmente así? Francamente, no lo sé; pero las ratas son bestias muy adaptables. Esto no puede obviarse.

Pero, desde luego, la variación mitocondrial entraña un coste: la enfermedad. Hasta cierto punto, esto puede evitarse por la selección en la línea germinal, en la que los óvulos con mutaciones mitocondriales son eliminados antes de poder madurar. Existen algunas pruebas de dicha selección: las mutaciones mitocondriales graves tienden a ser eliminadas a lo largo de varias generaciones, aunque mutaciones menos graves persisten casi indefinidamente en ratones y ratas. Pero piénsese de nuevo en el comentario: ¡varias generaciones! Aquí la selección es muy débil. Si uno nace con una enfermedad mitocondrial grave será un magro consuelo pensar que nuestros nietos, si somos lo bastante afortunados para tenerlos, quizá se libren de la enfermedad. Incluso si la selección actúa realmente contra las mutaciones mitocondriales en la línea germinal, esto tampoco es garantía frente a la enfermedad mitocondrial. Los óvulos inmaduros no tienen un entorno nuclear establecido. No sólo permanecen en el limbo durante muchos años, detenidos a medio camino durante la meiosis, sino que en este punto los genes del padre han de añadirse todavía a la refriega. La selección para la coadaptación mitonuclear sólo puede tener lugar después de que el óvulo maduro haya sido fecundado por el espermatozoide y se haya formado un núcleo nuevo, genéticamente único. El colapso híbrido no es causado por las mutaciones mitocondriales, sino por incompatibilidades entre los genes nucleares y los mitocondriales, todos los cuales son perfectamente funcionales en algún otro contexto. Ya hemos visto que la selección fuerte contra las incompatibilidades mitonucleares aumenta necesariamente la probabilidad de infertilidad. Si no queremos ser infértiles, hemos de aceptar el coste: un mayor riesgo de enfermedad. De nuevo, esta ecuación entre fertilidad y enfermedad es un resultado *predecible* de la necesidad de dos genomas.

De modo que existe un umbral de muerte hipotético (figura 34). Por encima del umbral la célula, y por extensión todo el organismo, mueren por apoptosis. Por debajo del umbral la célula y el organismo sobreviven. Este umbral es necesariamente variable entre diferentes especies. Para murciélagos, aves y otros animales con requerimientos aeróbicos elevados, el umbral debe situarse bajo: incluso una tasa modesta de pérdida de radicales libres desde mitocondrias ligeramente disfuncionales (con leves incompatibilidades entre los genomas mitocondrial y nuclear) señala la

apoptosis y la terminación del embrión. Para ratas y perezosos y para quien pasa todo el día viendo la televisión desde el sofá, con requerimientos aeróbicos bajos, el umbral se sitúa más arriba: ahora se tolera una tasa modesta de pérdida de radicales libres, las mitocondrias disfuncionales son lo bastante buenas, el embrión se desarrolla. Hay costes y beneficios para ambos lados. Un umbral bajo confiere una elevada eficacia aeróbica y un bajo riesgo de enfermedad, pero al coste de una elevada tasa de infertilidad y de poca adaptabilidad. Un umbral elevado proporciona poca capacidad aeróbica y un mayor riesgo de enfermedad, pero con los beneficios de mayor fertilidad y mejor adaptabilidad. Estos son términos a evocar. Fertilidad. Adaptabilidad. Eficacia aeróbica. Enfermedad. No podemos acercarnos mucho más que eso al meollo de la selección natural. Lo reitero: todas estas transacciones surgen inexorablemente de los requerimientos para dos genomas.

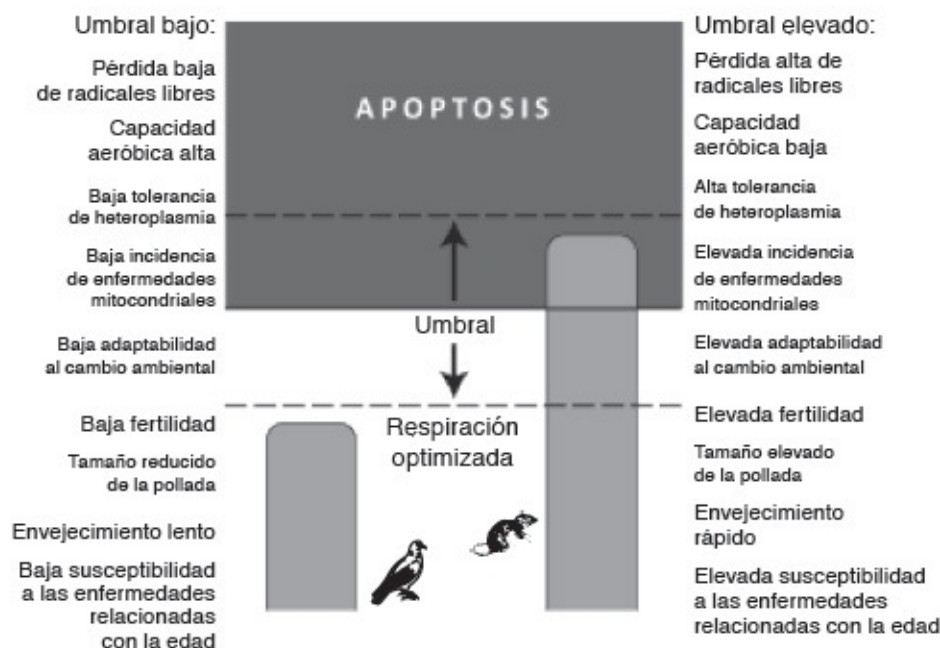


FIG. 34. **El umbral de la muerte.** El umbral en el que la pérdida de radicales libres desencadena la muerte celular (apoptosis) debe variar entre especies, en función de la capacidad aeróbica. Organismos con elevada demanda aeróbica necesitan un ajuste muy bueno entre sus genomas mitocondrial y nuclear. Una tasa elevada de pérdida de radicales libres de la cadena respiratoria disfuncional (véase la figura 32) delata un ajuste deficiente. Si se requiere un ajuste muy bueno, las células han de ser más sensibles a la pérdida de radicales libres; incluso pérdidas reducidas señalan que el ajuste no es lo bastante bueno, lo que desencadena la muerte celular (un umbral bajo). Por el contrario, si las demandas aeróbicas son bajas, entonces no se gana nada matando la célula. Estos organismos tolerarán niveles elevados de pérdida de radicales libres sin desencadenar apoptosis (un umbral alto). Las predicciones para umbrales de muerte alto y bajo se muestran en los paneles laterales. Se emite la hipótesis de que las palomas tienen un umbral de muerte bajo, mientras que las ratas lo tienen alto. Ambos tienen el mismo tamaño corporal y la misma tasa metabólica basal, pero las palomas poseen una tasa mucho más baja de pérdida de radicales libres. Aunque se desconoce la veracidad de estas predicciones, sorprende que las ratas vivan sólo tres o cuatro años, mientras que las palomas pueden vivir hasta 30 años.

Acabo de calificarlo de umbral de muerte hipotético, y eso es lo que es. ¿Existe realmente? Si así fuera, ¿es genuinamente importante? Piense el lector sólo en nosotros. Aparentemente, el 40 % de los embarazos terminan en lo que se denomina «abortos espontáneos tempranos y ocultos». «Tempranos» en este contexto quiere decir muy tempranos: durante las primeras semanas de embarazo, y típicamente antes de los primeros síntomas claros de embarazo. Nunca habríamos sabido que estábamos embarazadas. Y «oculto» significa «escondido»: no reconocido clínicamente. Por lo general no sabemos por qué ocurrió. No es causado por ninguno de los sospechosos habituales: cromosomas que no lograron separarse, con lo que produjeron una «trisomía», y cosas por el estilo. ¿Podría ser el problema bioenergético? Es difícil demostrarlo de una manera u otra, pero en este mundo valiente y nuevo de secuenciación célere de genomas, debería ser posible descubrirlo. La angustia emocional de la infertilidad ha sancionado alguna investigación más bien insalubre sobre los factores que promueven el crecimiento del embrión. El expediente asombrosamente torpe de inyectar ATP en un embrión vacilante puede prolongar su supervivencia. Es evidente que los factores bioenergéticos importan. Por la misma regla de tres, quizá estos fracasos son «para bien». Quizá tenían incompatibilidades mitonucleares que desencadenaron la apoptosis. Es mejor no emitir ningún juicio moral de la evolución. Sólo puedo decir que no olvidaré mis propios años de angustia compartida (ahora por suerte terminados) y yo, como la mayoría de la gente, quiero saber por qué. Sospecho que un gran número de abortos espontáneos tempranos y ocultos reflejan realmente incompatibilidades mitonucleares.

Pero hay otra razón para creer que el umbral de muerte es real e importante. Hay un coste final, indirecto, a tener un umbral de muerte alto: una tasa más rápida de envejecimiento y una mayor propensión a padecer enfermedades relacionadas con la edad. Esta afirmación producirá ampollas en algunos círculos. Un umbral elevado significa una tolerancia alta a la pérdida de radicales libres antes de desencadenar la apoptosis. Esto significa que especies con una capacidad aeróbica baja, como las ratas, tienen que perder más radicales libres. Y al revés, especies con una capacidad aeróbica elevada, como las palomas, perderán menos radicales libres. He escogido estas especies con cuidado. Tienen una masa corporal y tasas metabólicas basales casi iguales. A partir de esta base únicamente, la mayoría de los biólogos predecirían que deberían tener una duración de la vida parecida. Pero según el exquisito trabajo de Gustavo Barja en Madrid, las palomas pierden menos radicales libres de sus mitocondrias que las ratas.^[12] La teoría

de radicales libres del envejecimiento aduce que el envejecimiento es causado por la pérdida de radicales libres: cuanto más rápida es la tasa de pérdida de radicales libres, más rápidamente envejecemos. La teoría ha tenido una mala década, pero en este caso hace una predicción clara: las palomas han de vivir mucho más tiempo que las ratas. Y lo hacen. Una rata vive tres o cuatro años, una paloma casi durante tres décadas. Definitivamente, una paloma no es una rata voladora. Así pues, ¿es correcta la teoría de radicales libres del envejecimiento? En su formulación original la respuesta es fácil: no. Pero todavía pienso que una forma más sutil es cierta.

La teoría de los radicales libres del envejecimiento

La teoría de los radicales libres tiene sus raíces en la biología de la radiación de la década de 1950. La radiación ionizante descompone el agua para producir «fragmentos» reactivos con electrones simples no emparejados: radicales libres del oxígeno. Algunos de ellos, como el conocido radical hidroxilo ($\text{OH}^\cdot$), son efectivamente muy reactivos; otros, como el radical superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$) son sosegados en comparación. Los pioneros de la biología de los radicales libres (Rebeca Gerschman, Denham Harman y otros) se dieron cuenta de que los mismos radicales libres pueden formarse directamente a partir del oxígeno, en lo más profundo de la célula, en las mitocondrias, sin necesidad en absoluto de radiación. Consideraron que los radicales libres eran fundamentalmente destructivos, capaces de dañar las proteínas y de mutar el DNA. Todo esto es cierto: pueden hacerlo. Peor todavía: pueden iniciar largas reacciones en cadena, en las que una molécula tras otra (que típicamente son lípidos de membrana) atrapan un electrón y causan el caos en todas las delicadas estructuras de una célula. Los radicales libres, según la teoría, pueden causar en último término un clímax de daño. Imagínelo el lector. Las mitocondrias liberan radicales libres, que reaccionan con todo tipo de moléculas circundantes, entre ellas el vecino DNA mitocondrial. Las mutaciones se acumulan en el DNA mitocondrial, algunas de ellas socavan su función y producen proteínas respiratorias que liberan todavía más radicales. Lesionan más proteínas y DNA, y no pasa mucho tiempo hasta que la putrefacción se extiende hasta el núcleo, culminando en una «catástrofe de error». Consulte el lector un gráfico demográfico de enfermedad y mortalidad, y verá que su incidencia aumenta exponencialmente en las décadas entre los 60 y los 100 años. La idea de una catástrofe de error (daño que se alimenta de sí mismo) parece cuadrar con este

gráfico. Y la idea de que todo el proceso de envejecimiento es impulsado por el oxígeno, el mismo gas que necesitamos para vivir, contiene la fascinación horripilante de un asesino hermoso.

Si los radicales libres son malos, los antioxidantes son buenos. Los antioxidantes interfieren con los efectos nocivos de los radicales libres, bloqueando las reacciones en cadena y evitando de esta manera la extensión del daño. Si los radicales libres causan envejecimiento, los antioxidantes deberían retardarlo, demorando la aparición de enfermedades y quizá prolongando nuestra vida. Algunos científicos célebres, notablemente Linus Pauling, se tragaron el mito de los antioxidantes, y tomaban varias cucharadas de vitamina C cada día. Pauling vivió hasta la avanzada edad de 92 años, pero esta queda claramente dentro del rango normal, que incluye algunas personas que bebieron y fumaron a lo largo de toda su vida. Es evidente que no es tan sencillo como esto.

Esta visión en blanco y negro de los radicales libres y los antioxidantes es todavía corriente en muchas revistas de moda y tiendas de dietética, aunque la mayoría de los investigadores del campo ya hace tiempo que se dieron cuenta de que era falsa. Una de mis citas favoritas es de Barry Halliwell y John Gutteridge, autores del manual clásico *Free Radicals in Biology and Medicine*.^[13] «En la década de 1990 ya era evidente que los antioxidantes no son una panacea para el envejecimiento y la enfermedad, y sólo la medicina alternativa sigue diseminando esta idea».

La teoría de los radicales libres del envejecimiento es una de estas bonitas teorías asesinadas por feos hechos. Y vaya si son feos los hechos. No hay un solo dogma de la teoría, como fue formulada originalmente, que haya resistido el escrutinio de las pruebas experimentales. No hay medidas sistemáticas de un aumento de la pérdida de radicales libres desde las mitocondrias a medida que envejecemos. Hay un pequeño aumento en el número de mutaciones mitocondriales, pero con la excepción de regiones limitadas de tejido, se encuentran de manera típica a niveles sorprendentemente bajos, muy por debajo de los que se sabe que causan enfermedades mitocondriales. Algunos tejidos presentan indicios de lesiones acumuladas, pero nada que se parezca a una catástrofe de error, y la cadena de causalidad es cuestionable. Con toda seguridad, los antioxidantes no prolongan la vida ni evitan las enfermedades. Todo lo contrario. La idea ha sido tan generalizada que a lo largo de las últimas décadas cientos de miles de pacientes se han inscrito en ensayos clínicos. Los resultados son claros. Tomar dosis elevadas de suplementos con antioxidantes supone un riesgo

modesto pero consistente. Es más probable que una persona muera antes si toma suplementos con antioxidantes. Muchos animales longevos tienen bajos niveles de enzimas antioxidantes en sus tejidos, mientras que los animales de vida breve tienen niveles mucho mayores. Extrañamente, los *prooxidantes* pueden extender realmente la duración de la vida de animales. En su conjunto, no es sorprendente que la mayor parte del campo de la gerontología lo haya dejado de lado. Discutí todo ello extensamente en mis libros anteriores. Me gustaría pensar que fui clarividente al rechazar ya en 2002, en *Oxygen*, la idea de que los antioxidantes enlentecen el envejecimiento, pero francamente, no lo fui. Por aquel entonces la escritura ya estaba en la pared. El mito ha sido perpetuado por una combinación de ilusión, avaricia y falta de alternativas.

Así pues, el lector puede preguntarse, ¿por qué pienso todavía que una versión más sutil de la teoría de los radicales libres es verdad? Por varias razones. Dos factores críticos faltaban en la teoría original: señalización y apoptosis. Las señales de los radicales libres son fundamentales para la fisiología de la célula, incluida la apoptosis, como ya hemos señalado. Bloquear las señales de los radicales libres con antioxidantes es peligroso y puede *suprimir* la síntesis de ATP en cultivos celulares, tal como han demostrado Antonio Enríquez y sus colegas en Madrid. Parece muy probable que las señales de los radicales libres optimicen la respiración, dentro de mitocondrias individuales, al aumentar el número de complejos respiratorios, aumentando así la capacidad respiratoria. Debido a que las mitocondrias pasan mucho tiempo fusionándose entre ellas y después dividiéndose de nuevo, producir más complejos (y más copias de DNA mitocondrial) se traduce en la producción de más mitocondrias, lo que se conoce como biogénesis mitocondrial.^[14] Por lo tanto, la pérdida de radicales libres puede aumentar el número de mitocondrias, ¡que entre ellas producen más ATP! Y al revés. Bloquear los radicales libres con antioxidantes impide la biogénesis mitocondrial, de ahí que la síntesis de ATP se reduzca, tal como ha demostrado Enríquez (figura 35). Los antioxidantes pueden *minar* la disponibilidad de energía.

Pero hemos visto que tasas mayores de pérdida de radicales libres, por encima del umbral de muerte, desencadenan la apoptosis. Así pues, los radicales libres ¿optimizan la respiración o eliminan células por apoptosis? En realidad, esto no es tan contradictorio como parece. Los radicales libres señalan el problema de que la capacidad respiratoria es baja en relación a la demanda. Si el problema puede solucionarse produciendo más complejos

respiratorios, aumentando la capacidad respiratoria, entonces todo está perfecto. Si esto no resuelve el problema, la célula se mata, eliminando de la mezcla su DNA presuntamente defectuoso. Si la célula dañada es sustituida por una célula nueva y linda (procedente de una célula madre), entonces el problema se ha solucionado o, mejor, erradicado.

Este papel central de la señalización de radicales libres en la optimización de la respiración explica por qué los antioxidantes no prolongan la vida. Pueden suprimir la respiración en cultivos celulares porque las salvaguardias normales impuestas por el cuerpo no están presentes en el cultivo celular. En el cuerpo, dosis masivas de antioxidantes como la vitamina C apenas se absorben; acostumbran a causar diarrea. Cualquier exceso que consigue pasar a la sangre es excretado rápidamente en la orina. Los niveles en sangre son estables. Esto no quiere decir que debemos evitar los antioxidantes en la dieta, especialmente verduras y fruta: los necesitamos. Incluso podemos beneficiarnos de tomar suplementos de antioxidantes, si tenemos una dieta pobre o una deficiencia vitamínica. Pero añadir suplementos antioxidantes a una dieta equilibrada (que incluye prooxidantes así como antioxidantes) es contraproducente. Si el cuerpo permitiera la entrada de niveles elevados de antioxidantes en las células estos causarían un caos y podrían matarnos debido a una deficiencia de energía. Por eso el cuerpo no deja que entren. Sus niveles son minuciosamente regulados tanto dentro como fuera de las células.

Y la apoptosis, al erradicar las células dañadas, elimina las pruebas del daño. La combinación de señales de radicales libres y de apoptosis confunde la mayor parte de las predicciones de la teoría original de los radicales libres del envejecimiento, que fue formulada antes de que se conociera ninguno de los dos procesos. No vemos un aumento continuado de la pérdida de radicales libres, ni un gran número de mutaciones mitocondriales, ni una acumulación de lesiones oxidativas, ni ningún beneficio para los antioxidantes, ni una catástrofe de error, por estas razones. Todo tiene un sentido perfectamente razonable, que explica por qué las predicciones de la teoría original de los radicales libres del envejecimiento son en su mayor parte erróneas. Pero no da ninguna explicación de por qué la teoría de los radicales libres todavía podría ser correcta. ¿Por qué, si están tan bien regulados y son tan beneficiosos, no tendrían que tener algo que ver los radicales libres con el envejecimiento?

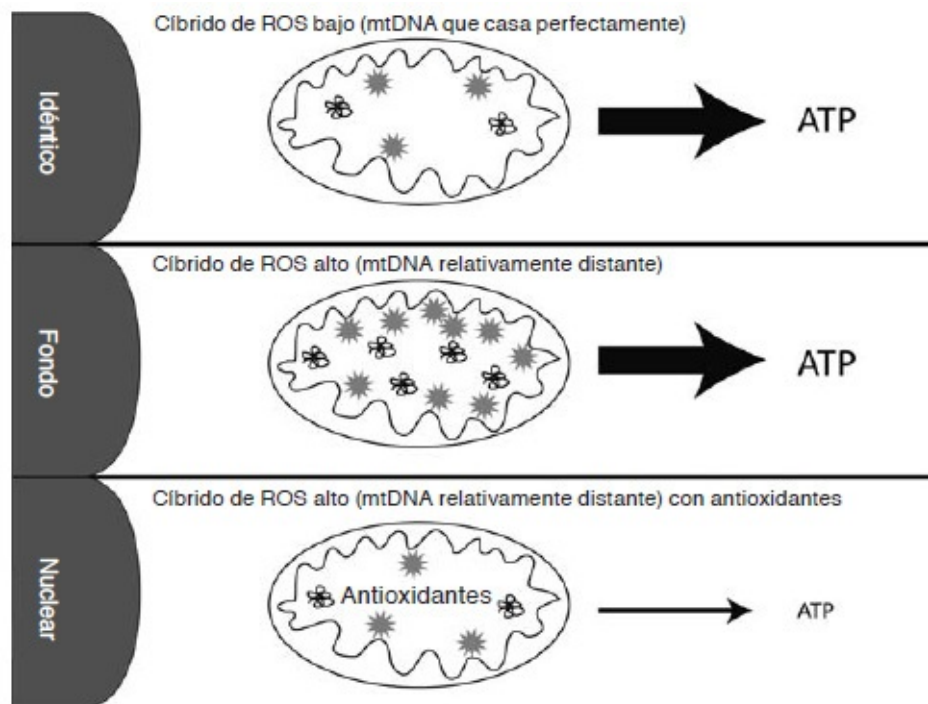


FIG. 35. **Los antioxidantes pueden ser peligrosos.** Esquema que ilustra los resultados de un experimento que utiliza células híbridas, o cíbridos. En cada caso los genes del núcleo son casi idénticos; la diferencia principal reside en el DNA mitocondrial. Hay dos tipos de DNA mitocondrial. Uno procedente de la misma cepa de ratones que los genes nucleares (arriba, «ROS bajo»), y el otro de una cepa relacionada con varias diferencias en su DNA mitocondrial (centro, «ROS elevado»). ROS significa especie reactiva del oxígeno y equivale a la tasa de pérdida de radicales libres desde las mitocondrias. La tasa de síntesis de ATP se ilustra mediante las flechas grandes, y es equivalente en los cíbridos de ROS bajo y de ROS elevado. Sin embargo, el cíbrido de ROS bajo genera cómodamente este ATP, con una pérdida baja de radicales libres (que se indica mediante pequeñas «explosiones» en las mitocondrias) y un bajo número de copias de DNA mitocondrial (garabatos). En cambio, el cíbrido de ROS elevado tiene una tasa de pérdida de radicales libres que es más del doble, y duplica el número de copias de DNA mitocondrial. La pérdida de radicales libres parece impulsar la respiración. Dicha interpretación viene respaldada por el panel inferior: los antioxidantes reducen la tasa de pérdida de radicales libres, pero también reducen el número de copias de DNA mitocondrial y, de manera crítica, la tasa de síntesis de ATP. De modo que los antioxidantes perturban la señal de los radicales libres que optimiza la respiración.

Bueno, *pueden* explicar la varianza en duración de la vida entre especies. Desde la década de 1920 hemos sabido que la duración de la vida tiende a variar con la tasa metabólica. El excéntrico biometrista Raymond Pearl tituló así uno de los primeros artículos sobre el tema: «Por qué las personas perezosas viven más tiempo». No lo hacen, más bien lo contrario. Pero esta fue la introducción de Pearl a su famosa «teoría de la tasa de vida», que tiene una cierta base de verdad. Los animales con una tasa metabólica baja (a menudo especies grandes, como los elefantes) viven típicamente más tiempo que los animales con una tasa metabólica elevada, como ratones y ratas.^[15] Por lo general la regla se cumple en el seno de grupos grandes, como reptiles, mamíferos y aves, pero no se cumple del todo bien entre estos grupos; de ahí

que la idea haya sido algo desacreditada, o al menos ignorada. Pero en realidad hay una explicación sencilla, que ya hemos señalado: pérdida de radicales libres.

Tal como se concibió originalmente, la teoría de los radicales libres del envejecimiento consideraba que los radicales libres son un subproducto inevitable de la respiración; se creía que alrededor del 1-5 % del oxígeno se convertía inevitablemente en radicales libres. Pero esto es erróneo por dos razones. Primera, todas las mediciones clásicas se hicieron sobre células o tejidos expuestos a niveles atmosféricos de oxígeno, mucho mayores a los que se hallan expuestas las células en el interior del cuerpo. Las tasas reales de pérdida pueden ser órdenes de magnitud inferiores. Simplemente, no sabemos lo grande que pueda ser la diferencia que esto suponga en términos de resultados significativos. Y segunda, la pérdida de radicales libres *no* es un subproducto inevitable de la respiración: es una señal deliberada, y la pérdida varía enormemente entre especies, tejidos, horas del día, estado hormonal, ingreso de calorías y ejercicio. Cuando hacemos ejercicio consumimos más oxígeno, de manera que nuestra pérdida de radicales libres aumenta, ¿verdad? Falso. Permanece igual o incluso se reduce, porque la proporción de radicales que se pierden en relación al oxígeno consumido se reduce considerablemente. Esto ocurre porque el flujo de electrones se acelera en las cadenas respiratorias, lo que significa que los complejos respiratorios devienen menos reducidos, con lo que es menos probable que reaccionen directamente con el oxígeno (figura 36). Aquí los detalles no importan. La cuestión es que no existe una relación sencilla entre la tasa de vida y la pérdida de radicales libres. Hemos indicado que las aves viven mucho más tiempo de lo que realmente «deberían» sobre la base de su tasa metabólica. Tienen una tasa metabólica rápida, pero pierden relativamente pocos radicales libres, y viven mucho tiempo. La correlación subyacente es entre la pérdida de radicales libres y la duración de la vida. Las correlaciones son notorias como guía para relaciones causales, pero esta es impresionante. ¿Podría ser causal?

Considere el lector las consecuencias de la señalización mediante radicales libres en las mitocondrias: optimización de la respiración y eliminación de las mitocondrias disfuncionales. Las mitocondrias que pierden más radicales libres harán más copias de sí mismas, precisamente debido a que las señales de radicales libres corrigen el déficit respiratorio al aumentar la capacidad. Pero ¿qué ocurre si el déficit respiratorio no refleja un cambio en el suministro y la demanda, sino más bien una incompatibilidad con el

núcleo? Algunas mutaciones mitocondriales tienen lugar con el envejecimiento, lo que da origen a una mezcla de diferentes tipos mitocondriales, algunos de los cuales funcionan mejor que otros con los genes del núcleo. Piense el lector en el problema que hay aquí. Las mitocondrias más *incompatibles* tenderán a perder el mayor número de radicales libres, y por ello harán más copias de sí mismas. Esto puede tener uno de dos efectos. O bien la célula muere por apoptosis, eliminando su carga de mutaciones mitocondriales, o no muere. Consideremos primero qué ocurre si la célula muere. O bien es sustituida, o no lo es. Si es sustituida, todo va bien. Pero si no lo es, por ejemplo en el cerebro o el tejido muscular, entonces el tejido perderá masa lentamente. Quedan menos células para hacer la misma tarea, de modo que se ven sometidas a una mayor presión. Se estresan fisiológicamente, con cambios en la actividad de miles de genes, como en los testículos de aquellas moscas del vinagre con incompatibilidades mitonucleares. En ninguna fase de este proceso la pérdida de radicales libres dañó necesariamente proteínas ni causó una catástrofe de error. Todo es impulsado por sutiles señales de radicales libres dentro de las mitocondrias, pero el resultado es pérdida de tejido, estrés fisiológico y cambios en la regulación génica: todos ellos cambios asociados con el envejecimiento.

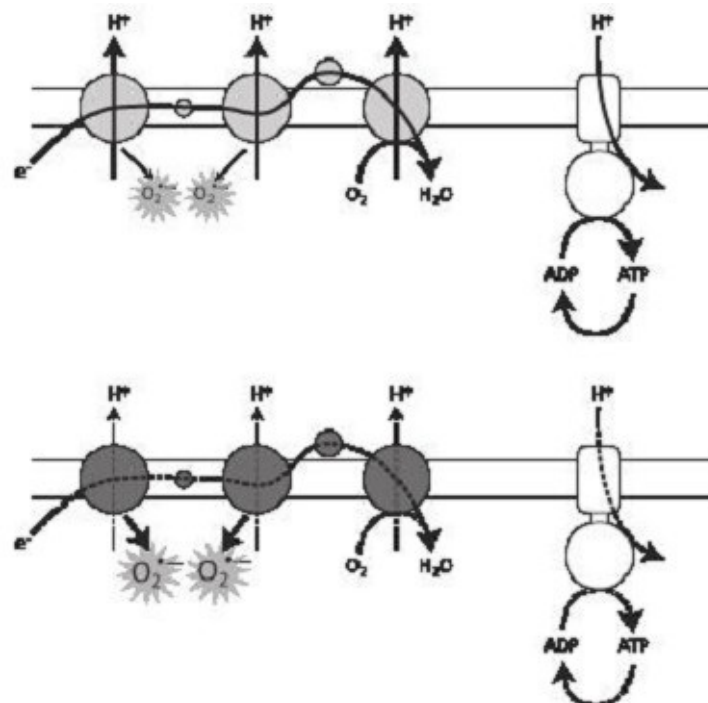


FIG. 36. **Por qué descansar es malo para nosotros.** La hipótesis tradicional de la teoría de radicales libres del envejecimiento es que una pequeña proporción de electrones «se pierde» desde la cadena respiratoria durante la respiración para reaccionar directamente con el oxígeno y formar radicales libres, como el radical superóxido ($O_2^{\cdot -}$). Debido a que los electrones fluyen más rápidamente y consumimos más oxígeno en el ejercicio activo, se ha supuesto que la pérdida de radicales libres aumenta durante el ejercicio, incluso si la proporción de electrones que se pierde permanece constante. No es así. Aquí, el

panel superior indica la situación real durante el ejercicio: el flujo de electrones a lo largo de la cadena respiratoria es célere porque el ATP se consume rápidamente. Esto permite que haya protones que fluyan a través de la ATP sintasa, lo que reduce el potencial de membrana, que permite que la cadena respiratoria bombee más protones, lo que hace que los electrones fluyan más rápidamente a lo largo de la cadena respiratoria hasta el oxígeno, lo que impide la acumulación de electrones en los complejos respiratorios, y disminuye su estado de reducción (representado por el sombreado gris pálido). Ello significa que la pérdida de radicales libres es modesta durante el ejercicio. Ocurre lo contrario en el reposo (panel inferior), lo que significa que puede haber tasas más elevadas de pérdida de radicales libres durante la *inactividad*. El bajo consumo de ATP significa que hay un potencial de membrana elevado, que se hace difícil bombear protones, de modo que los complejos respiratorios se llenan gradualmente de electrones (sombreado gris más oscuro) y pierden más radicales libres. Es mejor ir a correr.

¿Qué ocurre cuando la célula no muere por apoptosis? Si sus necesidades energéticas son bajas, pueden ser cubiertas por mitocondrias deficientes o por fermentación para producir ácido láctico (lo que a menudo se denomina, erróneamente, respiración anaerobia). Aquí podemos ver la acumulación de mutaciones mitocondriales en células que devienen «senescentes». Estas ya no crecen, pero pueden ser una presencia irritada en los tejidos, al hallarse ellas mismas estresadas, y suelen provocar inflamación crónica y la disregulación de los factores de crecimiento. En cualquier caso, esto estimula a las células a las que les gusta crecer, células madre, células vasculares, etc., incitándolas a crecer cuando sería mejor que no lo hicieran. Si uno tiene mala suerte se desarrollarán en cáncer, una enfermedad relacionada con la edad en la mayoría de los casos.

Vale la pena poner énfasis de nuevo en que todo este proceso es impulsado por deficiencias energéticas que en último término derivan de señales de radicales libres dentro de las mitocondrias. Las incompatibilidades que se acumulan con la edad minan el desempeño mitocondrial. Esto es totalmente diferente de la teoría tradicional de radicales libres, pues no recurre al daño oxidativo en las mitocondrias o en ningún otro lugar (aunque desde luego esto no lo descarta; simplemente, no es necesario). Tal como hemos indicado, debido a que los radicales libres actúan como señales que aumentan la síntesis de ATP, la predicción es que los antioxidantes no funcionarán: no prolongarán la duración de la vida ni protegerán contra la enfermedad, porque socavarían la disponibilidad de energía si acaso consiguieran tener acceso a las mitocondrias. Esta idea puede también dar cuenta del aumento exponencial de enfermedades y mortalidad con la edad: la función de los tejidos puede irse reduciendo paulatinamente a lo largo de muchas décadas, y al final caer por debajo del umbral que se requiere para la función normal. Somos cada vez menos capaces de sobrellevar los esfuerzos, y en último término ni siquiera la existencia pasiva. Este proceso se recapitula

en todos nosotros, a lo largo de nuestras décadas agónicas, lo que da lugar a la reducción exponencial en los gráficos de los que se dedican a pompas fúnebres.

Así pues, ¿qué podemos hacer en cuanto al envejecimiento? Dije que Raymond Pearl se equivocó: la gente perezosa no vive más tiempo, el ejercicio es beneficioso. Lo mismo, dentro de unos límites, ocurre con la restricción de calorías y una dieta baja en carbohidratos. Todas promueven una respuesta fisiológica al estrés (como hacen los prooxidantes) que tiende a desalojar a las células defectuosas y a las mitocondrias malas, y a promover la supervivencia a corto plazo, pero típicamente al coste de reducir la fertilidad. [16] De nuevo vemos la relación entre capacidad aeróbica, fertilidad y longevidad. Pero existe inevitablemente un límite a lo que se puede conseguir modulando nuestra propia fisiología. Tenemos una duración máxima de la vida establecida por nuestra propia historia evolutiva, que en último término depende de la complejidad de las conexiones sinápticas en nuestro cerebro, y del tamaño de las poblaciones de células madre en otros tejidos. Se dice que Henry Ford visitó un desguace para determinar qué partes de los Ford allí abandonados eran todavía operativas, y después insistió en que, en los nuevos modelos, aquellas partes que sin razón duraban mucho tendrían que ser sustituidas por versiones más baratas para ahorrar dinero. De manera parecida, en la evolución no tiene sentido mantener una población grande y dinámica de células madre en el revestimiento del estómago si nunca se van a usar, porque nuestro cerebro se va a deteriorar primero. Al final, estamos optimizados por la evolución a la duración de la vida que es esperable. Dudo que encontremos nunca una manera de vivir más allá de los 120 años simplemente haciendo ajustes en nuestra fisiología.

Pero la evolución es un asunto diferente. Pensemos de nuevo en el umbral variable de muerte. Las especies con elevados requerimientos aeróbicos, como murciélagos y aves, tienen un umbral bajo: incluso una pérdida modesta de radicales libres disparará la apoptosis durante el desarrollo embrionario, y sólo los hijos con poca pérdida se desarrollarán a término. Esta tasa reducida de pérdida de radicales libres corresponde a una duración prolongada de la vida, por las razones que acabamos de comentar. Y al revés, los animales con requerimientos aeróbicos reducidos (ratones, ratas, etc.) tienen un umbral de muerte más alto, toleran niveles mayores de pérdida de radicales libres y, en último término, tienen una vida más breve. Aquí hay una predicción directa: la selección para una mayor capacidad aeróbica, a lo largo de las generaciones, debería prolongar la duración de la vida. Y así ocurre. Por

ejemplo, se pueden seleccionar ratas por su capacidad para correr en una cinta caminadora. Si se hace que en cada generación los corredores que muestran la máxima capacidad se apareen entre ellos, y lo mismo se hace con los corredores con la menor capacidad, la duración de la vida aumenta en el grupo de capacidad alta y se reduce en el grupo de capacidad baja. Al cabo de diez generaciones, los corredores de gran capacidad aumentan un 350 % su capacidad aeróbica en relación a los corredores de baja capacidad, y viven casi un año más (una gran diferencia, dado que las ratas viven normalmente unos tres años). Propongo que una selección similar tuvo lugar durante la evolución de murciélagos y aves, y de hecho de los endotermos (animales de sangre caliente) de manera más general, lo que en último término aumentó la duración de su vida en un orden de magnitud.^[17]

Quizá no queramos seleccionarnos a nosotros sobre esta base; esto huele demasiado a eugenesia. Incluso si funcionara realmente, esta ingeniería social produciría más problemas que los que resolvería. Pero, en realidad, quizá ya lo hemos hecho. Tenemos una elevada capacidad aeróbica en relación a otros grandes simios. Vivimos mucho más tiempo que ellos: vivimos casi el doble de tiempo que chimpancés y gorilas, que tienen una tasa metabólica parecida. Quizá lo debemos a nuestros años formativos como especie, persiguiendo gacelas a través de la sabana africana. Quizá no obtengamos un gran placer de las carreras de resistencia, pero nos esculpieron como especie. Quien algo quiere, algo le cuesta. A partir de una sencilla consideración de los requerimientos para dos genomas, podemos predecir que nuestros antepasados aumentaron su capacidad aeróbica, redujeron su pérdida de radicales libres, se crearon un problema con la fertilidad y aumentaron la duración de su vida. ¿Qué hay de cierto en todo ello? Esta es una hipótesis comprobable que puede resultar equivocada. Pero surge inexorablemente del requerimiento de mitocondrias en mosaico, una predicción que a su vez descansa sobre el origen de la célula eucariota, que en una ocasión singular, hace cerca de 2.000 millones de años, superó las limitaciones energéticas que mantienen bacterianas a las bacterias. No es extraño que el Sol que se pone sobre las llanuras de África tenga todavía una fuerte resonancia emocional. Nos conecta mediante un tren de causalidad maravilloso, aunque retorcido, directamente a los orígenes mismos de la vida en nuestro planeta.

Epílogo

Desde las profundidades



A más de 1.200 metros de profundidad en el océano Pacífico, frente a la costa de Japón, hay un volcán subacuático llamado Myojin Knoll.^[1] Un equipo de biólogos japoneses ha estado dragando estas aguas desde hace más de una década, buscando formas de vida interesantes. Según ellos mismos cuentan, no encontraron nada terriblemente sorprendente hasta mayo de 2010, cuando recolectaron algunos gusanos poliquetos que se aferraban a una fumarola hidrotermal. No eran los gusanos lo interesante, sino los microbios asociados con ellos. Bueno, uno de los microbios: una célula que se parecía mucho a un eucariota, hasta que lo observaron más detenidamente (figura 37). Entonces se convirtió en el enigma más fastidioso.

Eucariota significa «núcleo verdadero», y esta célula tiene una estructura que a primera vista parece un núcleo normal. También posee otras membranas internas retorcidas, y algunos endosimbiontes que podrían ser hidrogenosomas, derivados de mitocondrias. Como los hongos y las algas, eucariotas, tiene una pared celular; y lo que no es sorprendente, para un espécimen procedente del océano profundo y oscuro, carece de cloroplastos. La célula es modestamente grande, unos 10 micrómetros de longitud y 3 micrómetros de diámetro, lo que le confiere un volumen unas 100 veces mayor que el de una bacteria típica como *E. coli*. El núcleo es grande, y ocupa casi la mitad del volumen de la célula. Así, de un vistazo rápido, esta célula no es fácil de clasificar en un grupo conocido, pero es evidente que es eucariota. Sólo es cuestión de tiempo y de secuenciación génica, puede pensar el lector, antes de que se le pueda asignar con seguridad su hogar adecuado en el árbol de la vida.

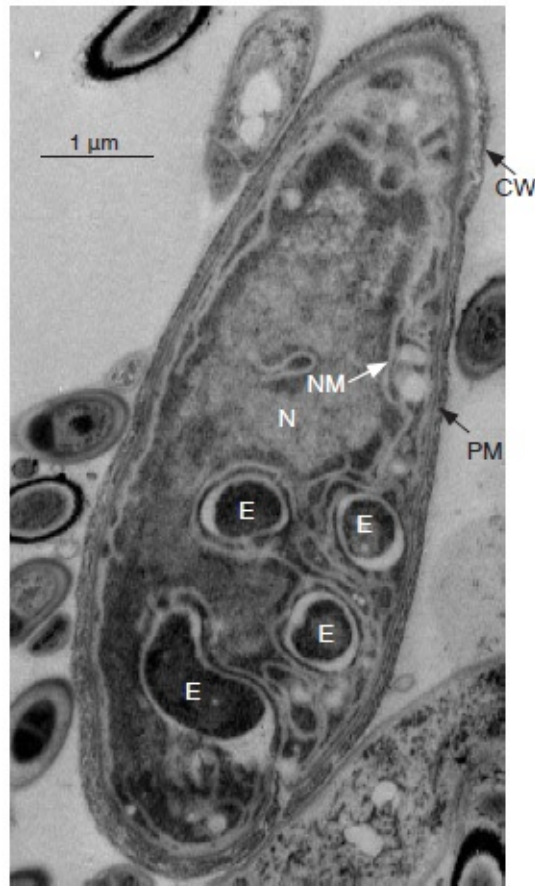


FIG. 37. **Un microorganismo único procedente del mar profundo.** ¿Se trata de un procariota o de un eucariota? Posee una pared celular (CW), membrana plasmática (PM) y un núcleo (N) rodeado de una membrana nuclear (NM). Posee asimismo varios endosimbiontes (E) que tienen un poco el aspecto de hidrogenosomas. Es relativamente grande, unos 10 micrómetros de longitud, y el núcleo es grande, pues ocupa cerca del 40 % del volumen celular. Entonces, es, claramente, un eucariota. ¡Pero no! La membrana nuclear tiene una sola capa, no es una membrana doble. No hay complejos de poros nucleares, sólo huecos ocasionales. Hay ribosomas en el núcleo (regiones moteadas grises) y fuera del mismo. La membrana nuclear es continua con otras membranas e incluso con la membrana plasmática. El DNA tiene la forma de filamentos finos, de 2 nanómetros de diámetro, como en las bacterias, no como los cromosomas de los eucariotas. Entonces, es claro que no es un eucariota. Sospecho que este enigma es en realidad un procariota que adquirió endosimbiontes bacterianos, y que ahora está recapitulando la evolución de los eucariotas, haciéndose mayor, hinchando su genoma, acumulando la materia prima para la complejidad. Pero esta es la única muestra, y sin una secuencia del genoma quizá nunca lo sepamos.

¡Oh!, pero ¡observémosla de nuevo! Todos los eucariotas poseen un núcleo, cierto, pero en todos los casos conocidos dicho núcleo es similar en su estructura. Tiene una membrana doble, continua con otras membranas celulares, un nucléolo, donde se sintetiza el RNA ribosómico, enrevesados complejos de poros nucleares y una lámina elástica; y el DNA está cuidadosamente empaquetado en proteínas, formando cromosomas: fibras de cromatina relativamente gruesas, de 30 nanómetros de diámetro. Tal como vimos en el capítulo 6, la síntesis de proteína tiene lugar en ribosomas que siempre están fuera del núcleo. Esta es la base misma de la distinción entre el

núcleo y el citoplasma. ¿Y qué hay, pues, de la célula de Myojin Knoll? Tiene una membrana nuclear única, con unos cuantos huecos. No hay poros nucleares. El DNA está compuesto por fibras finas como en las bacterias, de unos 2 nanómetros de diámetro, no los gruesos cromosomas de los eucariotas. Hay ribosomas en el núcleo. ¡Ribosomas en el núcleo! Y también ribosomas fuera del núcleo. La membrana nuclear es continua con la membrana celular en varios lugares. Los endosimbiontes podrían ser hidrogenosomas, pero algunos de ellos tienen una morfología bacteriana en sacacorchos en la reconstrucción tridimensional. Parecen más bien adquisiciones bacterianas recientes. Aunque tiene membranas internas, no hay nada que se parezca a un retículo endoplasmático, o al aparato de Golgi, o a un citoesqueleto, todos ellos rasgos eucariotas clásicos. En otras palabras, esta célula no es realmente nada parecida a un eucariota moderno. Sólo presenta una semejanza superficial.

Entonces, ¿qué es? Los autores no lo saben. A la bestia le pusieron de nombre *Parakaryon myojinensis*, y el nuevo término de «paracariota» significa su morfología intermedia. Su artículo, publicado en el *Journal of Electron Microscopy*, tenía uno de los títulos más provocadores que yo haya visto jamás: «¿Procariota o eucariota? Un organismo único de las profundidades del mar». Después de haber planteado la pregunta de manera excelente, el artículo ni siquiera trata de darle respuesta. Una secuencia genómica, o incluso una rúbrica del RNA ribosómico, daría alguna pista acerca de la verdadera identidad de la célula, y transformaría esta nota científica de pie de página en un artículo de alto impacto en *Nature*. Pero los autores seccionaron su única muestra. Todo lo que pueden decir con seguridad es que en 15 años y 10.000 secciones de microscopía electrónica, nunca habían visto antes nada remotamente parecido. Tampoco han visto nada parecido desde entonces. Tampoco lo ha visto nadie más.

Así pues, ¿qué es? Los rasgos inusuales podrían ser un artefacto de preparación, una posibilidad que no hay que descartar, dada la accidentada historia de la microscopía electrónica. Por otra parte, si los rasgos no son más que un artefacto, ¿por qué era esta muestra una rareza única? ¿Y por qué las estructuras parecen tan razonables en sí mismas? Yo aventuraría que no se trata de un artefacto. Esto deja tres alternativas concebibles. Podría tratarse de un eucariota muy derivado, que cambió sus estructuras normales a medida que se adaptaba a un estilo de vida inusual, pegado al dorso de un gusano del océano profundo en una fumarola hidrotermal. Pero esto parece improbable. Otras muchas células viven en circunstancias parecidas y no lo han imitado.

En general, los eucariotas muy derivados pierden rasgos arquetípicos de eucariota, pero los que quedan siguen siendo reconocibles como eucariotas. Esto es así en todos los arquezoos, por ejemplo, estos supuestos fósiles vivientes que en tiempos se creyó que eran formas intermedias primitivas pero que al final resultaron ser derivados de eucariotas completos. Si *Parakaryon myojinensis* es realmente un eucariota muy derivado, entonces es radicalmente diferente en su plan básico de todo lo que hemos visto antes. No creo que sea esto.

Alternativamente, podría tratarse de un fósil viviente real, un «arqueozo genuino» que de alguna manera se aferró a la existencia, sin conseguir desarrollar por evolución la gama moderna de accesorios eucariotas en los invariantes océanos profundos. Esta explicación es la que prefieren los autores del artículo, pero yo tampoco creo esto. No vive en un ambiente invariante: está pegado al dorso de un gusano poliqueto, un eucariota pluricelular complejo que obviamente no existía en la evolución temprana de los eucariotas. La baja densidad de población (una sola célula descubierta después de muchos años de dragados) me hace dudar también de que pudiera haber sobrevivido sin cambios durante cerca de 2.000 millones de años. Las poblaciones pequeñas son muy propensas a la extinción. Si la población se expande, perfecto; pero si no, es sólo cuestión de tiempo antes de que la casualidad estadística aleatoria la empuje hasta el olvido. Dos mil millones de años es un tiempo muy largo: unas 30 veces más largo que el tiempo que se cree que los celacantos han sobrevivido como fósiles vivientes en los océanos profundos. Cualquier superviviente genuino de los primeros días de los eucariotas tendría que ser al menos tan abundante como los arquezoos reales para sobrevivir durante tanto tiempo.

Esto nos deja con la posibilidad final. Tal como Sherlock Holmes señalaba: «Cuando se ha eliminado todo lo que es imposible, entonces lo que queda, por improbable que sea, ha de ser la verdad». Aunque las otras dos opciones no son en absoluto imposibles, esta tercera es mucho más interesante: se trata de un procariota, que ha adquirido endosimbiontes, y que está cambiando hacia una célula que parece un eucariota, en algún tipo de recapitulación evolutiva. Según mi opinión, esto tiene mucho más sentido. Explica inmediatamente por qué la densidad de población es baja; tal como hemos visto, las endosimbiosis entre procariotas son raras y están plagadas de dificultades logísticas.^[2] No es en absoluto fácil reconciliar la selección que actúa al nivel de la célula patrón y del endosimbionte en una endosimbiosis «virgen» entre procariotas. El destino más probable para esta célula es la

extinción. Una endosimbiosis entre procariotas también explica por qué esta célula presenta varios caracteres que parecen eucariotas, pero que en una inspección más detallada no lo son. Es relativamente grande, con un genoma que parece sustancialmente mayor que el de cualquier otro procariota, alojado en un «núcleo» continuo con membranas internas, y así sucesivamente. Todos estos son rasgos que predijimos que aparecerían por evolución, a partir de primeros principios, en los procariotas con endosimbiontes.

Me atrevería a hacer una apuesta pequeña a que estos endosimbiontes ya han perdido una gran parte de su genoma, tal como he afirmado que sólo el proceso de pérdida de genes endosimbióticos puede sostener la expansión del genoma de la célula patrón hasta niveles eucariotas. Esto es lo que parece que ocurre aquí: algo equivalente a una asimetría genómica extrema sostiene un origen independiente de complejidad morfológica. Ciertamente, el genoma de la célula patrón es grande, y ocupa más de un tercio de la célula que ya es 100 veces mayor que *E. coli*. Dicho genoma está albergado en una estructura que superficialmente se parece mucho a un núcleo. Extrañamente, sólo algunos ribosomas están excluidos de dicha estructura. ¿Significa esto que la hipótesis de los intrones es falsa? Es difícil de decir, porque la célula patrón aquí podría ser una bacteria, no un arqueo, y por lo tanto podría ser menos vulnerable a la transferencia de intrones bacterianos móviles. El hecho de que un compartimento nuclear haya evolucionado de manera independiente sugeriría que aquí están operando fuerzas similares, y que por la misma razón tendería a operar en células grandes con endosimbiontes. ¿Y qué ocurre con otros rasgos eucariotas como sexo y tipos de reproducción? Simplemente, no podemos decirlo sin una secuencia del genoma. Tal como ya indiqué, este es realmente el enigma más fastidioso. Hemos de esperar a ver qué ocurre; esto forma parte de la eterna incertidumbre de la ciencia.

Todo este libro ha sido un intento para predecir por qué la vida es como es. En una primera aproximación, parece como si *Parakaryon myojinensis* pudiera estar recapitulando una ruta paralela hacia la vida compleja, a partir de antepasados bacterianos. Si esta misma ruta es seguida en algún otro lugar del universo depende del punto de partida: el mismo origen de la vida. He argumentado que este punto de partida bien pudiera ser también recapitulado.

Toda la vida en la Tierra es quimiosmótica, al depender de gradientes de protones a través de membranas para impulsar el metabolismo del carbono y de la energía. Hemos explorado los posibles orígenes y las consecuencias de este rasgo peculiar. Hemos visto que vivir requiere una fuerza impulsora continua, una reacción química incesante que produce como subproductos

moléculas intermedias reactivas, entre ellas moléculas como el ATP. Dichas moléculas impulsan las reacciones exigentes desde el punto de vista energético que producen las células. Este flujo de carbono y energía debió haber sido incluso mayor en los orígenes de la vida, antes de la evolución de catalizadores biológicos, que restringieron el flujo del metabolismo dentro de canales estrechos. Muy pocos ambientes naturales cumplen los requisitos para la vida: un flujo continuo y grande de carbono y energía utilizable a través de catalizadores minerales, limitados a un sistema microcompartimentado de manera natural, capaz de concentrar los productos y de eliminar los desechos. Aunque puede haber otros ambientes que cumplan estos criterios, las fumarolas hidrotermales alcalinas lo hacen con toda seguridad, y es probable que estas fumarolas sean comunes en planetas rocosos y húmedos en todo el universo. La lista de la compra en estas fumarolas es simplemente roca (olivino), agua y CO_2 , tres de las sustancias más ubicuas en el universo. Condiciones adecuadas para el origen de la vida podrían estar presentes, ahora mismo, en unos 40.000 millones de planetas solamente en la Vía Láctea.^[3]

Las fumarolas hidrotermales alcalinas se presentan con un problema y una solución: son ricas en H_2 , pero este gas no reacciona fácilmente con el CO_2 . Hemos visto que los gradientes naturales de protones a través de delgadas barreras minerales semiconductoras podrían teóricamente impulsar la formación de moléculas orgánicas, y en último término la aparición de células, dentro de los poros de las fumarolas. Si fue así, la vida dependía desde el mismo inicio de gradientes de protones (y de minerales de hierro-azufre) para deshacer las barreras cinéticas a la reacción del H_2 y el CO_2 . Para crecer en gradientes naturales de protones, estas primeras células necesitaron membranas permeables, capaces de retener las moléculas necesarias para la vida sin desconectarse del flujo energético de protones. Esto, a su vez, impidió que abandonaran las fumarolas, excepto a través de los estrechos portales de una estricta sucesión de acontecimientos (que requieren un antiportador), que permitió la coevolución de bombas iónicas activas y modernas membranas de fosfolípidos. Sólo entonces pudieron las células abandonar las fumarolas, y colonizar los océanos y las rocas de la Tierra primitiva. Vimos que esa sucesión estricta de acontecimientos podía explicar las propiedades paradójicas del LUCA, el último antepasado común universal de la vida, así como la profunda divergencia entre bacterias y arqueos. Y, lo que no es menos importante, estos requisitos estrictos pueden explicar por qué

toda la vida en la Tierra es quimiosmótica: por qué este carácter extraño es tan universal como el propio código genético.

Esta situación hipotética (un ambiente que es común en términos cósmicos, pero con un estricto conjunto de limitaciones que rigen los resultados) hace probable que la vida en otras partes del universo sea también quimiosmótica, y así se enfrente a oportunidades y restricciones paralelas. El acoplamiento quimiosmótico confiere a la vida una versatilidad metabólica ilimitada, lo que permite que las células «coman» y «respiren» prácticamente de todo. De la misma manera que los genes pueden ser transferidos mediante transferencia génica lateral, porque el código genético es universal, así también la caja de herramientas para la adaptación metabólica a ambientes muy diversos puede circular, pues todas las células emplean un sistema operativo común. Me sorprendería mucho si no encontráramos bacterias en todo el universo, incluido nuestro propio sistema solar, todas ellas funcionando de manera muy parecida, animadas por química redox y gradientes de protones a través de membranas. Es algo predecible a partir de primeros principios.

Pero si esto es cierto, entonces la vida compleja en otras partes del universo se enfrentará exactamente a las mismas limitaciones que los eucariotas en la Tierra: los extraterrestres también tendrían que poseer mitocondrias. Hemos visto que todos los eucariotas comparten un antepasado común que surgió una sola vez, a través de una rara endosimbiosis entre procariotas. Conocemos dos de tales endosimbiosis entre bacterias (figura 25); tres, si incluimos *Parakaryon myojinensis*. De modo que sabemos que es posible que las bacterias entren dentro de bacterias sin fagocitosis. Presumiblemente tuvo que haber miles, quizá millones, de casos a lo largo de 4.000 millones de años de evolución. Es un cuello de botella, pero no riguroso. En cada caso, cabría esperar ver pérdida de genes por parte de los endosimbiontes, y una tendencia a un mayor tamaño y complejidad genómica en la célula huésped: exactamente lo que vemos en *Parakaryon myojinensis*. Pero también cabría esperar un conflicto íntimo entre el patrón y el endosimbionte; esta es la segunda parte del cuello de botella, un doble contratiempo que hace que la evolución de la vida compleja sea genuinamente difícil. Vimos que lo más probable es que los primeros eucariotas evolucionaran rápidamente en pequeñas poblaciones; el hecho mismo de que el antepasado común de los eucariotas comparta tantos rasgos, ninguno de los cuales se encuentra en las bacterias, implica una pequeña población estable y sexual. Si *Parakaryon myojinensis* recapitula la evolución eucariota, como

sospecho, su densidad de población extremadamente baja (sólo un espécimen en 15 años de caza) es predecible. Su destino más probable es la extinción. Quizá muera debido a que no ha excluido con éxito a todos sus ribosomas de su compartimento, o quizá a que todavía no ha «inventado» el sexo. O quizá, una probabilidad entre un millón, tendrá éxito y generará una segunda llegada de los eucariotas a la Tierra.

Creo que podemos llegar razonablemente a la conclusión de que la vida compleja será rara en el universo: no existe una tendencia innata en la selección natural a dar lugar a los humanos o a cualquier otra forma de vida compleja. Es mucho más probable quedarse atascado al nivel bacteriano de complejidad. No le puedo poner a esto una probabilidad estadística. La existencia de *Parakaryon myojinensis* podría ser alentadora para algunos: múltiples orígenes de complejidad en la Tierra significan que la vida compleja podría ser más común en otras partes del universo. Quizá. Lo que quiero aducir con más certeza es que, por razones energéticas, la evolución de la vida compleja requiere una endosimbiosis entre dos procariotas, y este es un acontecimiento aleatorio y raro, inquietantemente cercano a un accidente inesperado, que todavía resulta más difícil debido al consiguiente conflicto íntimo entre células. Después de esto, volvemos a la selección natural estándar. Hemos visto que muchas propiedades que comparten los eucariotas, desde el núcleo al sexo, son predecibles a partir de primeros principios. Podemos ir mucho más allá. La evolución de dos sexos, la distinción entre línea germinal y soma, la muerte celular programada, las mitocondrias en mosaico y las transacciones entre eficacia aeróbica y fertilidad, adaptabilidad y enfermedad, envejecimiento y muerte, todos estos rasgos surgen, predeciblemente, del punto de partida que es una célula dentro de una célula. ¿Ocurriría todo esto otra vez? Pienso que gran parte de ello sí que ocurriría. Ya hace mucho tiempo que la energía debería haberse incorporado a la evolución, y empieza a sentar una base más predictiva para la selección natural.

La energía es mucho menos maleable que los genes. Observe el lector a su alrededor. Este mundo maravilloso refleja el poder de las mutaciones y la recombinación, el cambio genético: la base de la selección natural. El lector comparte algunos de sus genes con el árbol que ve a través de la ventana, pero él y aquel árbol se fueron cada uno por su lado muy temprano en la evolución de los eucariotas, hace 1.500 millones de años, cada uno siguiendo una dirección diferente, la que permitían los distintos genes, producto de mutaciones, recombinación y selección natural. El lector va de allá para acá, y

espero que ocasionalmente todavía trepe a algún árbol; los árboles se inclinan levemente en la brisa y convierten el aire en más árboles, el truco mágico para terminar todos los trucos. Todas estas diferencias están escritas en los genes, genes que derivan de nuestro antepasado común pero que ahora han divergido en su mayor parte hasta hacerlos irreconocibles. Todos estos cambios fueron permitidos, seleccionados, en la larga carrera de la evolución. Los genes son casi infinitamente permisivos: todo lo que pueda ocurrir ocurrirá.

Pero este árbol también tiene mitocondrias, que funcionan de manera muy parecida a sus cloroplastos, transfiriendo sin parar electrones a lo largo de sus billones y billones de cadenas respiratorias, bombeando protones a través de membranas como siempre hicieron. Como nosotros hemos hecho siempre. Estos mismos electrones y protones lanzadera nos han sustentado desde el seno materno: bombeamos 10^{21} protones por segundo, cada segundo, sin pausa. Nuestras mitocondrias nos fueron transferidas desde nuestra madre, en su óvulo, su regalo más valioso, el regalo de vivir que se remonta, ininterrumpidamente, incesantemente, generación tras generación, a los primeros movimientos de la vida en las fumarolas hidrotermales, hace 4.000 millones de años. Si alteramos esta reacción asumimos el riesgo. El cianuro cortará de raíz el flujo de electrones y protones, y hará que nuestra vida termine de golpe. El envejecimiento hará lo mismo, pero lenta y suavemente. La muerte es el cese del flujo de electrones y protones, el asentamiento del potencial de membrana, el fin de esta llama ininterrumpida. Si la vida no es más que un electrón en busca de un lugar en el que descansar, la muerte no es más que este electrón que ya descansa.

Este flujo de energía es asombroso e implacable. Cualquier cambio en cuestión de segundos o minutos podría hacer que todo el experimento terminara. Las esporas pueden conseguirlo, al descender a un estado latente metabólico de salir del cual deben sentirse felices. Pero en lo que respecta al resto de nosotros... nos animan los mismos procesos que impulsaron a las primeras células vivas. Estos procesos no han cambiado nunca de una manera fundamental; ¿cómo podrían hacerlo? La vida es para vivir. Vivir necesita un flujo incesante de energía. No es sorprendente que el flujo de energía imponga limitaciones importantes a la ruta de la evolución, definiendo qué es posible. No es sorprendente que el único accidente que funcionó, esta singular endosimbiosis entre procariotas, no chapuceó con la llama, sino que la prendió en muchas copias en todas y cada una de las células eucariotas, dando finalmente origen a toda la vida compleja. No es sorprendente que mantener esta llama viva sea vital para nuestra fisiología y nuestra evolución, al

explicar muchas peculiaridades de nuestro pasado y de nuestra vida actual. ¡Qué suerte que nuestra mente, la máquina biológica más improbable del universo, sea ahora un conducto para este flujo incesante de energía, que podamos pensar acerca de por qué la vida es como es! ¡Que la fuerza protón motriz os acompañe!

Glosario



ácido graso – un carbohidrato de cadena larga, típicamente con 15-20 átomos de carbono unidos, utilizado en las membranas grasas (lipídicas) de bacterias y eucariotas; siempre tiene un grupo ácido en un extremo.

acoplamiento quimiosmótico – la manera en que la energía procedente de la respiración se usa para bombear protones a través de una membrana; el flujo de retorno de los protones a través de turbinas proteínicas en la membrana (ATP sintasa) impulsa entonces la formación de ATP. De modo que la respiración está «acoplada» a la síntesis de ATP mediante un gradiente de protones.

alelo – una forma concreta de un gen en una población.

aminoácido – una de las 20 piezas fundamentales y distintas que se conectan en una cadena para formar una proteína (que a menudo contiene cientos de aminoácidos).

angstrom (Å) – unidad de distancia, aproximadamente de la escala de un átomo, que técnicamente es la diezmilmillonésima (10^{-10}) parte del metro; un **nanómetro** es diez veces dicha longitud, una milmillonésima (10^{-9}) parte del metro.

antiportador – una proteína «torniquete» que típicamente intercambia un átomo cargado (ion) por otro a través de una membrana, por ejemplo un protón (H^+) por un ion sodio (Na^+).

apoptosis – muerte celular «programada», un proceso que consume energía y es codificado por genes, en el que una célula se desmantela a sí misma.

arqueos – uno de los tres grandes dominios o reinos de la vida (los otros dos son las bacterias y los eucariotas, como nosotros); los arqueos son procariotas, carecen de núcleo para almacenar su DNA, y de la mayoría de las demás estructuras complicadas que se encuentran en los eucariotas complejos.

arqueozoos – (No confundir con los arqueos.) Los arqueozoos son eucariotas sencillos, unicelulares, que anteriormente se consideraron «eslabones

perdidos» evolutivos entre las bacterias y las células eucariotas más complejas.

ATP – adenosín trifosfato, la «moneda» energética biológica que utilizan todas las células conocidas. El **ADP** (adenosín difosfato) es el producto de descomposición que se forma cuando el ATP se «gasta»; la energía de la respiración se utiliza para unir un fosfato (PO_4^{3-}) de nuevo al ADP para volver a formar ATP. El **acetil fosfato** es una «moneda» energética biológica sencilla (de dos carbonos) que funciona un poco como el ATP, y que se podría haber formado mediante procesos geológicos en la Tierra primitiva.

ATP sintasa – una notable proteína motriz rotatoria, una nanoturbina que se encuentra en la membrana y utiliza el flujo de protones para impulsar la síntesis de ATP.

bacterias – uno de los tres grandes reinos, dominios o ámbitos de la vida, siendo los otros dos los arqueos y los eucariotas (como nosotros); junto con los arqueos, las bacterias son procariotas, que carecen de núcleo en el que almacenar su DNA, así como de la mayor parte de las demás estructuras complicadas que se encuentran en los complejos eucariotas.

citoplasma – la sustancia parecida a un gel de las células, con exclusión del núcleo; el **citosol** es la solución acuosa que rodea los compartimentos internos como las mitocondrias. El **citoesqueleto** es el andamiaje proteínico dinámico del interior de las células, que puede formarse y reformarse cuando las células cambian de forma.

cloroplasto – un compartimento especializado de las células de plantas y algas en el que tiene lugar la fotosíntesis; deriva originalmente de bacterias fotosintéticas denominadas cianobacterias.

conflicto egoísta – choque metafórico entre los intereses de dos entidades distintas, por ejemplo entre endosimbiontes o plásmidos y una célula patrón.

cromosoma – una estructura tubular compuesta de DNA firmemente envuelto en proteínas, visible durante la división celular; los humanos tenemos 23 pares de cromosomas distintos que contienen dos copias de todos nuestros genes. Un **cromosoma fluido** experimenta recombinación, que produce diferentes combinaciones de genes (alelos).

desequilibrio – un estado potencialmente reactivo en el que las moléculas que «quieren» reaccionar entre sí todavía no lo han hecho. La materia orgánica y el oxígeno se encuentran en desequilibrio: si tienen la

oportunidad (encender una cerilla, por ejemplo), la materia orgánica arderá.

determinación del sexo – los procesos que controlan el desarrollo masculino o femenino.

DNA – ácido desoxirribonucleico, el material hereditario, que adopta la forma de una doble hélice; el **DNA parásito** es un DNA que puede copiarse de forma egoísta, a expensas del organismo individual.

electrón – una partícula subatómica que porta una carga eléctrica negativa.

Un **aceptor de electrones** es un átomo o molécula que gana uno o más electrones; un **donante de electrones** pierde electrones.

endergónica – una reacción que requiere una entrada de energía libre («trabajo», no calor) para proseguir. Una reacción **endotérmica** requiere una entrada de calor para proseguir.

endosimbiosis – una relación mutua (por lo general un intercambio de sustancias metabólicas) entre dos células, en la que un socio vive físicamente dentro del otro.

energía libre – energía que está libre para promover trabajo (no calor).

entropía – un estado de desorden molecular que tiende al caos.

enzima – una proteína que cataliza una reacción química concreta, de la que a menudo aumenta la tasa en millones de veces la tasa no catalizada.

estructura disipativa – una estructura física estable que toma una forma característica, como un remolino, un huracán o la corriente en chorro, mantenida por un flujo continuo de energía.

eucariota – cualquier organismo compuesto de una o más células que contienen un núcleo y otras estructuras especializadas como las mitocondrias; todas las formas de vida complejas, como las plantas, los animales, los hongos, las algas y protistas como las amebas, están compuestas por células eucariotas. Los eucariotas forman uno de los tres grandes ámbitos de la vida, siendo los otros dos los ámbitos de los procariotas, más sencillos: las bacterias y los arqueos.

exergónica – una reacción que libera energía libre, que puede ejercer trabajo. Una reacción **exotérmica** libera calor.

fagocitosis – la absorción física de una célula por parte de otra, que la incorpora en una vacuola «alimentaria» que será digerida internamente. La **osmotrofia** es la digestión externa de alimento, seguida por la absorción de pequeños compuestos, como la que practican los hongos.

fermentación – ¡esto no es respiración anaerobia! La fermentación es un proceso puramente químico de generación de ATP, que no implica

gradientes de protones a través de membranas o la ATP sintasa. Diferentes organismos tienen rutas ligeramente diferentes; nosotros producimos ácido láctico como producto de desecho, las levaduras producen alcohol.

fijación – cuando una forma determinada de un gen (alelo) se encuentra en todos los individuos de una población.

fotosíntesis – la conversión de dióxido de carbono en materia orgánica, utilizando energía solar para extraer electrones del agua (u otras sustancias) y fijarlos en último término al dióxido de carbono.

fumarola hidrotermal alcalina – un tipo de fumarolas, generalmente en el fondo marino, que emiten fluidos alcalinos calientes ricos en gas hidrógeno; probablemente desempeñaron un papel importante en el origen de la vida.

gen – un tramo de DNA que codifica una proteína (u otro producto como el RNA regulador). El **genoma** es el compendio total de genes de un organismo.

gradiente de protones – una diferencia en la concentración de protones en los lados opuestos de una membrana; la **fuerza protón motriz** es la fuerza electroquímica que resulta de la diferencia combinada en carga eléctrica y concentración de H^+ a través de una membrana.

grupo FeS – grupo de hierro-azufre, un pequeño cristal de tipo mineral compuesto por un entramado de átomos de hierro y azufre (por lo general, el compuesto Fe_2S_2 o Fe_4S_4) que se encuentra en el centro de muchas proteínas importantes, incluidas algunas de las usadas en la respiración.

herencia uniparental – la herencia sistemática de mitocondrias sólo desde uno de los dos progenitores, típicamente del óvulo, pero no del espermatozoide; la **herencia biparental** es la herencia de las mitocondrias desde ambos progenitores.

intrón – una secuencia «espaciadora» dentro de un gen, que no codifica una proteína y que por lo general es eliminada del código antes de producir la proteína. Los **intrones móviles** son parásitos genéticos que pueden autocopiarse repetidamente dentro de un genoma; los intrones de los eucariotas derivan aparentemente de una proliferación de intrones bacterianos móviles en las primeras fases de la evolución de los eucariotas, seguida de descomposición mutacional.

línea germinal – las células sexuales especializadas en los animales (como los espermatozoides y los óvulos), que son las únicas que transmiten los genes que dan origen a nuevos individuos en cada generación.

LUCA – el último antepasado común universal^[1] de todas las células que viven en la actualidad, cuyas propiedades hipotéticas pueden reconstruirse comparando las propiedades de las células modernas.

meiosis – el proceso de división celular reductiva en el sexo, para formar gametos que poseen una única dotación completa de cromosomas (lo que los convierte en haploides) en lugar de las dos dotaciones que se encuentran en las células progenitoras (diploides). La **mitosis** es la forma normal de la división celular en los eucariotas, en la que los cromosomas se duplican, y después se separan en dos células hijas en un huso microtubular.

membrana – una capa grasa muy fina que rodea las células (y que se encuentra también en su interior); está compuesta por una «bicapa lipídica» con grupos interiores hidrófobos (que detestan el agua) y grupos terminales hidrófilos (que gustan del agua) en cada extremo. El **potencial de membrana** es la carga eléctrica (diferencia de potencial) entre los lados opuestos de la membrana.

metabolismo – el conjunto de reacciones químicas que mantienen la vida dentro de las células vivas.

mitocondrias – las «centrales energéticas» discretas de las células eucariotas, que derivan de α -proteobacterias, y que conservan un genoma propio minúsculo pero importantísimo. Los **genes mitocondriales** son los que están situados físicamente dentro de las mitocondrias. La **biogénesis mitocondrial** es la replicación, o crecimiento, de nuevas mitocondrias, que también requiere genes en el núcleo.

mundo de RNA – una fase temprana hipotética de la evolución en la que el RNA actúa simultáneamente como un molde para su propia replicación (en lugar del DNA) y como un catalizador que acelera las reacciones (en lugar de las proteínas).

mutación – usualmente se refiere a un cambio en la secuencia específica de un gen, pero también puede incluir otros cambios genéticos, como supresiones o duplicaciones aleatorias del DNA.

núcleo – el «centro de control» de las células complejas (eucariotas), que contiene la mayor parte de los genes de la célula (algunos se encuentran en las mitocondrias).

nucleótido – una de las piezas fundamentales que se unen en una cadena para formar el RNA y el DNA; hay docenas de nucleótidos emparentados que actúan como cofactores en los enzimas, y catalizan reacciones específicas.

ortólogo – el mismo gen con la misma función que se encuentra en diferentes especies, todas las cuales lo heredaron de un antepasado común.

oxidación – eliminación de uno o más electrones de una sustancia, lo que la deja **oxidada**.

parálogo – un miembro de una familia de genes, formada por duplicaciones génicas en el seno del mismo genoma; familias de genes equivalentes pueden encontrarse también en especies diferentes, heredadas de un antepasado común.

pasada selectiva – fuerte selección para una variante genética (alelo) particular, que acaba por desplazar a todas las demás variantes de una población.

pH – una medida de la acidez, específicamente la concentración de protones: los ácidos tienen una elevada concentración de protones (lo que les confiere un pH bajo, por debajo de 7); los álcalis o bases tienen una concentración baja de protones, lo que les da un pH alto (7-14); el agua pura tiene un pH neutro (7).

plásmidos – un pequeño anillo de DNA parásito que se transmite de forma egoísta de una célula a otra; los plásmidos pueden proporcionar asimismo genes útiles para sus células patrón (como genes que confieren resistencia a los antibióticos).

procariotas – un término general que connota células sencillas que carecen de núcleo (literalmente, «antes del núcleo») y que incluye a bacterias y arqueos, dos de los tres reinos o dominios de la vida.

proteína – una cadena de aminoácidos unidos en un orden preciso especificado por la secuencia de letras de DNA en un gen; un **polipéptido** es una cadena más corta de aminoácidos, cuyo orden no es necesario que sea especificado.

protista – cualquier eucariota unicelular, algunos de los cuales pueden ser muy complejos, con hasta 40.000 genes y un tamaño promedio que es al menos 15.000 veces mayor que el de las bacterias; **protozoos** es un término todavía vivo pero ya obsoleto (que significa «primeros animales»), que se refería a aquellos protistas, como las amebas, que se comportan como animales.

protón – una partícula subatómica con carga positiva; un átomo de hidrógeno está compuesto por un único protón y un único electrón; la pérdida del electrón deja el núcleo de hidrógeno, el protón cargado positivamente, denotado H^+ .

radiación monofilética – la divergencia de múltiples especies a partir de un único antepasado común (o un único tipo), como los radios de una rueda que irradian de un cubo central.

radiación polifilética – la divergencia de múltiples especies a partir de varios antepasados evolutivamente distintos (tipos diferentes), como los radios de múltiples ruedas que irradian de múltiples cubos.

radical libre – un átomo o molécula con un electrón desaparejado (que tiende a hacerlo inestable y reactivo); los radicales libres del oxígeno que escapan de la respiración pueden tener un papel en el envejecimiento y la enfermedad.

recombinación – el intercambio de un fragmento de DNA por un fragmento equivalente de otro origen, que produce diferentes combinaciones de genes (específicamente alelos) en los cromosomas «fluidos».

redox – los procesos combinados de reducción y oxidación, que equivalen a una transferencia de electrones de un donante a un aceptor. Una **pareja redox** es un donante específico de electrones con un aceptor específico; un **centro redox** recibe un electrón antes de transferirlo, con lo que es a la vez un aceptor y un donante.

reducción – la adición de uno o más electrones a una sustancia, que la vuelve **reducida**.

replicación – la duplicación de una célula o molécula (típicamente DNA) para dar dos copias hijas.

respiración – el proceso por el que se «queman» (oxidan) nutrientes para generar energía en forma de ATP. Se arrancan electrones del alimento o de otros donantes de electrones (como el hidrógeno) y se transmiten al oxígeno o a otros oxidantes (como el nitrato) a través de una serie de pasos de la llamada **cadena respiratoria**. La energía liberada es utilizada para bombear protones a través de una membrana, lo que genera una fuerza protón motriz que a su vez impulsa la síntesis de ATP. Véase también *respiración anaerobia* y *respiración aerobia*.

respiración aerobia – nuestra forma de respiración, en la que se aprovecha la energía procedente de la reacción entre alimento y oxígeno para promover trabajo; las bacterias también pueden «quemar» minerales o gases con oxígeno. Véase también *respiración anaerobia* y *respiración*.

respiración anaerobia – cualquiera de las muchas formas alternativas de respiración, común en las bacterias, en las que se utilizan moléculas distintas del oxígeno (como nitrato o sulfato) para «quemar» (oxidar)

alimento, minerales o gases. Los anaerobios son organismos que viven sin oxígeno. Véase también *respiración aerobia* y *respiración*.

ribosoma – «fábricas» constructoras de proteínas que se encuentran en todas las células, que convierten el código de RNA (copiado del DNA) en una proteína con la secuencia correcta de piezas fundamentales, los aminoácidos.

RNA – ácido ribonucleico; es un primo cercano del DNA, pero con dos minúsculas alteraciones químicas que transforman su estructura y propiedades. El RNA se encuentra en tres formas principales: RNA mensajero (un código copiado del DNA); RNA de transferencia (que suministra aminoácidos según el código genético); y RNA ribosómico (que funciona como «piezas de recambio» de los ribosomas).

serpentinización – reacción química entre determinadas rocas (minerales ricos en magnesio y hierro, como el olivino) y el agua, que origina fluidos muy alcalinos, saturados de gas hidrógeno.

sexo – un ciclo reproductor, que implica la división de células mediante meiosis para formar gametos, cada uno de ellos con la mitad de la dotación normal de cromosomas, seguida de la fusión de los gametos para producir un huevo fecundado.

sustrato – sustancias que se requieren para el crecimiento celular, convertidas por los enzimas en moléculas biológicas.

termodinámica – una rama de la física que trata del calor, la energía y el trabajo; la termodinámica rige las reacciones que pueden ocurrir bajo un determinado conjunto de condiciones; la **cinética** define la tasa a la que dichas reacciones tienen lugar realmente.

termoforesis – la concentración de moléculas orgánicas por gradientes térmicos o corrientes de convección.

Tierra bola de nieve – un enfriamiento global, con glaciares que llegaron hasta el nivel del mar en el ecuador; se piensa que ocurrió en varias ocasiones en la historia de la Tierra.

traducción – el montaje físico de una nueva proteína (en un ribosoma) en el que la secuencia precisa de aminoácidos es especificada por un código de RNA (RNA mensajero).

transcripción – la formación de un corto código de RNA (llamado RNA mensajero) a partir del DNA, como primer paso para producir una nueva proteína.

transferencia génica lateral – la transferencia de (generalmente) un número reducido de genes desde una célula a otra, o la captura de DNA desnudo

desde el ambiente. La transferencia génica lateral es un intercambio de genes dentro de la misma generación; en la **herencia vertical**, todo el genoma es copiado y transferido a las células hijas en la división celular.

varianza – una medida de la dispersión en un conjunto de números; si la varianza es cero, todos los valores son idénticos; si la varianza es pequeña, los valores caen todos cerca de la media; una varianza elevada indica una amplia gama de valores.

Agradecimientos



Este libro supone el final de un largo viaje personal, y el inicio de una nueva singladura. El primer viaje comenzó cuando escribía un libro anterior, *Power, Sex, Suicide: Mitochondria and the Meaning of Life*,^[1] publicado por Oxford University Press en 2005. Allí fue donde empecé a habérmelas con las cuestiones que trato aquí: los orígenes de la vida compleja. Me influyó muchísimo el extraordinario trabajo de Bill Martin sobre el origen de la célula eucariota, y su trabajo igualmente radical con el geoquímico pionero Mike Russell sobre el origen de la vida y la divergencia muy temprana de arqueos y bacterias.

Todo lo que hay en aquel libro (y en este) está basado en el contexto que establecieron estos dos colosos de la biología evolutiva. Pero algunas de las ideas que se desarrollan aquí son originales. Escribir libros le da a uno un amplio margen para pensar, y para mí esto supone un placer inigualable al escribir para un público general: he de pensar claramente, intentar expresarme de una manera que, ante todo, yo mismo pueda entender. Esto me sitúa cara a cara con las cosas que no entiendo, algunas de las cuales, de forma excitante, resultan reflejar una ignorancia universal. De modo que en *Power, Sex, Suicide* me vi más o menos obligado a proponer algunas ideas originales, con las que he vivido desde entonces.

Presenté dichas ideas en conferencias y universidades de todo el mundo, y me acostumbré a tratar con críticas astutas. Mis ideas se refinaron, como hizo mi concepción global de la importancia de la energía en la evolución; y tuve que desechar, por erróneas, unas pocas ideas que me eran caras. Pero por buena que sea una idea, sólo se convierte en ciencia real cuando se estructura y se comprueba como hipótesis rigurosas. Esto parecía un sueño imposible hasta 2008, cuando el University College de Londres (UCL) anunció un nuevo premio para que «pensadores ambiciosos» exploraran ideas que hicieran cambiar paradigmas. El Premio del Rector sobre Investigación de Riesgo^[2] fue idea del profesor Don Braben, un hombre muy dinámico, que

hace tiempo que lucha por la «libertad científica». La ciencia es fundamentalmente impredecible, afirma Braben, y no se la puede hacer ir por donde uno desea, por mucho que la sociedad pueda querer priorizar el gasto del dinero de los contribuyentes. Las ideas genuinamente transformadoras proceden casi siempre de los ámbitos menos esperados; sólo de esto podemos estar seguros. Tales ideas son transformadoras no sólo en su ciencia, sino también para la economía más general, que es animada por los avances científicos. Por lo tanto, es del mayor interés para la sociedad financiar a los científicos únicamente por la potencia de sus ideas, por intangibles que estas puedan parecer, en lugar de intentar dirigirse a los beneficios que se perciben para la humanidad. Esto raramente funciona, porque por lo general las intuiciones radicalmente nuevas proceden de campos totalmente externos: la naturaleza no tiene ningún respeto por las fronteras humanas.^[3] Tuve la suerte de reunir las condiciones para solicitar ser admitido en el programa del UCL. Yo tenía un libro lleno de ideas que necesitaban ponerse a prueba desesperadamente, y por suerte Don Braben acabó por convencerse. Aunque el ímpetu tras el premio provenía de Don, con quien tengo una deuda inmensa, debo otro tanto a la generosidad y visión científica del profesor David Price, vicerrector de Investigación del UCL, y el que en aquel entonces era rector, el profesor Malcolm Grant, por su apoyo tanto al proyecto como a mí personalmente. También estoy profundamente agradecido al profesor Steve Jones por su apoyo y por darme la bienvenida al departamento que entonces dirigía: Genética, Evolución y Medio Ambiente, que era el lugar natural para la investigación que yo iba a emprender.

De esto hace seis años. Desde entonces, he estado abordando tantos problemas y desde tantos ángulos distintos como he podido. La financiación del premio del rector duró tres años, suficientes para decidir mi dirección y ofrecerme una buena oportunidad para conseguir fondos de otras fuentes para continuar. Estoy muy agradecido al Fideicomiso Leverhulme, que ha financiado mi trabajo sobre el origen de la vida a lo largos de los tres últimos años. No hay muchas organizaciones que estén dispuestas a apostar por un enfoque experimental genuinamente nuevo, con todos los problemas iniciales que ello supone. Por suerte, nuestro pequeño reactor de sobremesa sobre el origen de la vida está empezando a producir resultados apasionantes, ninguno de los cuales hubiera sido posible sin su respaldo. Este libro es un destilado del primer significado de dichos estudios, el inicio de una nueva singladura.

Desde luego, no hay nada de este trabajo que se haya hecho solo. He lanzado muchas ideas (y me han sido devueltas) a Bill Martin, profesor de

Evolución Molecular en la Universidad de Düsseldorf, que siempre es generoso con su tiempo, energía e ideas, al tiempo que nunca duda a la hora de demoler los razonamientos pobres, o la ignorancia. Ha sido un verdadero privilegio escribir varios artículos con Bill, que me gusta pensar que son contribuciones dignas de ser tenidas en cuenta en este campo. Hay pocas experiencias en la vida que puedan compararse con la intensidad y el placer de escribir un artículo con Bill. De él he aprendido otra lección importante: no embarulles nunca el problema con posibilidades que pueden imaginarse, pero que son desconocidas en el mundo real; céntrate siempre en lo que la vida, tal como la conocemos, hace realmente, y después pregunta por qué.

Estoy agradecido asimismo a Andrew Pomiankowski, profesor de Genética en el UCL, más conocido como «Pom». Pom es un genetista evolutivo impregnado de las tradiciones intelectuales del campo, y que ha trabajado con figuras legendarias como John Maynard Smith y Bill Hamilton. Pom combina su rigor con un buen ojo para los problemas no resueltos de la biología. Si he conseguido persuadirlo de que el origen de las células complejas es uno de tales problemas, él me ha introducido en el mundo abstracto pero potente de la genética de poblaciones. Abordar los orígenes de la vida compleja a partir de puntos de vista tan contrastados ha sido una empinada curva de aprendizaje, y algo muy divertido.

Otro buen amigo en el UCL, con ideas ilimitadas, entusiasmo y experiencia para hacer avanzar estos proyectos, es el profesor Finn Werner. Finn aporta otro marco muy contrastado a las mismas cuestiones, el de la biología estructural, y específicamente la estructura molecular del enzima RNA polimerasa, una de las máquinas moleculares más antiguas y magníficas, que por sí misma proporciona atisbos a la evolución temprana de la vida. Todas las conversaciones y los almuerzos con Finn son estimulantes, y al acabar me siento preparado para nuevos retos.

También he tenido el privilegio de trabajar con varios estudiantes de doctorado y posdoctorados con talento, que han hecho avanzar buena parte de este proyecto. Pertenecen a dos grupos: los que trabajan en la química real y sucia del reactor y los que aplican sus habilidades matemáticas a la evolución de las características de los eucariotas. En particular, quiero agradecer al doctor Barry Herschy, a Alexandra Whicher y Eloi Camprubí su capacidad para hacer que la química difícil se produzca realmente en el laboratorio, y por su visión compartida; y al doctor Lewis Dartnell, quien en los inicios ayudó a construir el reactor prototipo y puso en marcha estos experimentos. En esta empresa estoy asimismo agradecido a Julian Evans y John Ward,

profesores de Química de Materiales y Microbiología, respectivamente, y que han ofrecido libremente su tiempo, habilidades y recursos de laboratorio al proyecto del reactor y a la supervisión compartida de los estudiantes. A lo largo de toda esta aventura han sido mis compañeros de armas.

El segundo grupo de estudiantes y posdoctorados, que trabajan en modelos matemáticos, se han seleccionado a partir de un programa de doctorado sin igual en el UCL, que hasta hace poco era financiado por el Consejo de Investigación de Ingenierías y Ciencias Físicas. Este programa lleva el inteligente acrónimo CoMPLEX, que corresponde de manera improbable al Centro de Matemática y Física en las Ciencias de la Vida y en Biología Experimental. Los estudiantes de CoMPLEX que trabajan con Pom y conmigo son la doctora Zena Hadjivasiliou, Victor Sojo, Arunas Radzvilavicius, Jez Owen y, recientemente, los doctores Bram Kuijper y Laurel Fogarty. Todos empezaron con ideas bastante vagas, y las transformaron en modelos matemáticos rigurosos que proporcionan atisbos sorprendentes de cómo funciona realmente la biología. Ha sido un viaje emocionante, y ya he dejado de intentar predecir el resultado. Este trabajo se inició con el inspirador profesor Rob Seymour, que sabía más biología que la mayoría de los biólogos, al tiempo que era un matemático formidable. De manera trágica, Rob murió de cáncer en 2012 a la edad de sesenta y siete años. Toda una generación de estudiantes lo apreciaba.

Aunque este libro se fundamenta en el trabajo que he ido publicando a lo largo de los últimos seis años con este amplio abanico de investigadores (unos veinticinco artículos en total; véase la Bibliografía), refleja un período mucho más largo de pensamiento y discusión en congresos y seminarios, mediante mensajes de correo electrónico y en el bar, todo lo cual ha dado forma a mis ideas. En particular, he de agradecer al profesor Mike Russell, cuyas ideas revolucionarias sobre el origen de la vida inspiraron a toda una generación, y cuya tenacidad ante la adversidad es un modelo para todos nosotros. Doy las gracias asimismo al profesor John Allen, cuyas hipótesis sobre la bioquímica evolutiva han iluminado el camino. John ha sido también un defensor honesto de la libertad académica, lo que recientemente le ha costado caro. Agradezco al profesor Frank Harold, cuya síntesis de bioenergética, estructura y evolución celular ha aparecido en varios libros magníficos, y cuyo escepticismo amplio de miras me ha obligado constantemente a ir un poco más allá; al profesor Doug Wallace, cuya concepción de la energética de las mitocondrias como impulsor central del envejecimiento y la enfermedad es visionaria e inspiradora; y al profesor

Gustavo Barja, quien ve de manera muy clara a través de la densa maleza de malentendidos acerca de los radicales libres y el envejecimiento, y a quien me dirijo siempre para conocer su opinión. No debo olvidar al doctor Graham Goddard, cuyo apoyo y franca conversación hace muchos años cambiaron el rumbo de mi vida.

Estos amigos y colegas no son, desde luego, más que la punta del iceberg. No puedo dar las gracias a todos los que han contribuido a modelar mi pensamiento en detalle, pero estoy en deuda con todos ellos. En orden aleatorio: Christophe Dessimoz, Peter Rich, Amandine Marechal, sir Salvador Moncada, Mary Collins, Buzz Baum, Ursula Mittwoch, Michael Duchen, Gyuri Szabadkai, Graham Shields, Dominic Papineau, Jo Santini, Jürg Bähler, Dan Jaffares, Peter Coveney, Matt Powner, Ian Scott, Anjali Goswami, Astrid Wingler, Mark Thomas, Razan Jawdat y Sioban Sen Gupta, todos del UCL; sir John Walker, Mike Murphy y Guy Brown (Cambridge); Erich Gnaiger (Innsbruck); Filipa Sousa, Tal Dagan y Fritz Boege (Düsseldorf); Paul Falkowski (Rutgers); Eugene Koonin (NIH); Dianne Newman y John Doyle (Caltech); James McNerney (Maynooth); Ford Doolittle y John Archibald (Dalhousie); Wolfgang Nitschke (Marsella); Martin Embley (Newcastle); Mark Van der Giezen y Tom Richards (Exeter); Neil Blackstone (Northern Illinois); Ron Burton (Scripps); Rolf Thauer (Marburg); Dieter Braun (Múnich); Tonio Enríquez (Madrid); Terry Kee (Leeds); Masashi Tanaka (Tokio); Masashi Yamaguchi (Chiba); Geoff Hill (Auburn); Ken Nealson y Jan Amend (Southern California); Tom McCollom (Colorado); Chris Leaver y Lee Sweetlove (Oxford); Markus Schwarzländer (Bonn); John Ellis (Warwick); Dan Mishmar (Ben Gurion); Matthew Cobb y Brian Cox (Manchester); Roberto y Roberta Motterlini (París), y Steve Iscoe (Queens, Kingston). Gracias a todos.

Estoy también muy agradecido a un puñado de amigos y familiares que han leído y comentado partes de este libro (o su totalidad). En particular, mi padre, Thomas Lane, quien ha sacrificado tiempo para escribir sus propios libros sobre historia para leer gran parte de este libro, y ha refinado mi empleo del idioma al hacerlo; Jon Turney, que también ha sido generoso con su tiempo y sus comentarios, especialmente, en relación al tono, al tiempo que se dedicaba a sus propios proyectos de divulgación científica; Markus Schwarzländer, cuyo entusiasmo me animó en períodos difíciles; y Mike Carter, que es el único de mis amigos que ha leído y comentado, con humor mordaz, cada capítulo de cada libro que he escrito, y en ocasiones incluso me ha persuadido de cambiar de rumbo. Y aunque ninguno de ellos ha leído este

libro (todavía), he de dar las gracias a Ian Ackland-Snow, Adam Rutherford y Kevin Fong por almuerzos y buena conversación en el bar.

Ellos saben bien lo importante que esto es para la cordura. Quizá no haría falta decir que este libro se ha beneficiado mucho de la experiencia de mi agente y mis editores. Estoy en deuda con Caroline Dawnay, de United Agents, por creer en este proyecto desde el principio; con Andrew Franklin, de Profile, cuyos comentarios editoriales iban directamente al grano, lo que hizo que el libro fuera mucho más concreto; a Brendan Curry, de Norton, quien señaló acertadamente aquellos pasajes que era necesario clarificar; y Eddie Mizzi, cuyo sensible trabajo de editor de textos refleja de nuevo su buen juicio y sus conocimientos eclécticos. Sus intervenciones me han librado de más sonrojos de los que quisiera admitir. Muchas gracias, también, a Penny Daniel, Sarah Hull, Valentina Zanca y el equipo de Profile, por conducir este libro hasta la imprenta y más allá.

Y finalmente me dirijo a mi familia. Mi esposa, la doctora Ana Hidalgo, ha vivido y respirado este libro conmigo, ha leído cada capítulo al menos dos veces, y siempre ha iluminado el camino a seguir. Me fío de su juicio y conocimientos más que de los míos, y lo que de bueno pueda tener mi escritura ha evolucionado bajo su selección natural. No puedo pensar en una manera mejor de pasar mi vida que intentando entender la vida, pero ya sé que mi propio sentido y alegría surgen de Ana, de nuestros hijos maravillosos, Eneko y Hugo, y de nuestra familia más amplia en España, Inglaterra e Italia. Este libro se escribió en la más feliz de las épocas.

Bibliografía



Esta selección no es en absoluto una bibliografía completa, sino más bien una introducción a la literatura; estos son los libros y artículos que han influido en particular en mi propio pensamiento durante la última década. No siempre estoy de acuerdo con ellos, pero siempre son estimulantes y vale la pena leerlos. He incluido algunos de mis propios artículos en cada capítulo, que proporcionan una base detallada, y revisada por pares, para los argumentos que se presentan de manera más general en el libro. Dichos artículos contienen listas de referencias completas; si el lector tiene ganas de precisar mis propias fuentes detalladas, allí es donde tiene que buscar. Para el lector más general, tendrá suficiente información en los libros y artículos que aquí se citan. He agrupado las referencias por temas en cada capítulo, y alfabéticamente en cada sección. Algunos artículos importantes se citan más de una vez, al ser relevantes para más de una sección.

INTRODUCCIÓN

Leeuwenhoek y el desarrollo inicial de la microbiología

- Dobell C. *Antony Van Leeuwenhoek and his Little Animals*. Russell & Russell, Nueva York (1958).
- Kluyver AJ. Three decades of progress in microbiology. *Antonie Van Leeuwenhoek* **13**: 1-20 (1947).
- Lane N. Concerning little animals: Reflections on Leeuwenhoek's 1677 paper. *Philosophical Transactions Royal Society B*. En prensa (2015).
- Leewenhoek A. Observation, communicated to the publisher by Mr. Antony Van Leewenhoek, in a Dutch letter of the 9 Octob. 1676 here English'd: concerning little animals by him observed in rain-well-sea and snow

water; as also in water wherein pepper had lain infused. *Philosophical Transactions Royal Society B* **12**: 821-31 (1677).

Stanier RY, Van Niel CB. The concept of a bacterium. *Archiv fur Microbiologie* **42**: 17-35 (1961).

Lynn Margulis y la teoría de la endosimbiosis serial

Archibald J. *One Plus One Equals One*. Oxford University Press, Oxford (2014).

Margulis L, Chapman M, Guerrero R, Hall J. The last eukaryotic common ancestor (LECA): Acquisition of cytoskeletal motility from aerotolerant spirochetes in the Proterozoic Eon. *Proceedings National Academy Sciences USA* **103**, 13080-85 (2006).

Sagan [Margulis] L. On the origin of mitosing cells. *Journal of Theoretical Biology* **14**: 225-74 (1967).

Sapp J. *Evolution by Association: A History of Symbiosis*. Oxford University Press, Nueva York (1994).

Carl Woese y los tres reinos de la vida

Crick FHC. The biological replication of macromolecules. *Symposia of the Society of Experimental Biology*. 12, 138-63 (1958).

Morell V. Microbiology's scarred revolutionary. *Science* **276**: 699-702 (1997).

Woese CR. A new biology for a new century. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* **68**: 173-86 (2004).

Woese CR, Fox GE. Phylogenetic structure of the prokaryotic domain: The primary kingdoms. *Proceedings National Academy Sciences USA* **74**: 5088-90 (1977).

Woese C, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: Proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proceedings National Academy Sciences USA* **87**: 4576-79 (1990).

Bill Martin y el origen quimérico de los eucariotas

Martin W. Mosaic bacterial chromosomes: a challenge en route to a tree of genomes. *BioEssays* **21**: 99-104 (1999).

Martin W, Müller M. The hydrogen hypothesis for the first eukaryote. *Nature* **392**: 37-41 (1998).

- Pisani D, Cotton JA, McInerney JO. Supertrees disentangle the chimeric origin of eukaryotic genomes. *Molecular Biology and Evolution* **24**: 1752-60 (2007).
- Rivera MC, Lake JA. The ring of life provides evidence for a genome fusion origin of eukaryotes. *Nature* **431**: 152-55 (2004).
- Williams TA, Foster PG, Cox CJ, Embley TM. An archaeal origin of eukaryotes supports only two primary domains of life. *Nature* **504**: 231-36 (2013).

Peter Mitchell y el acoplamiento quimiosmótico

- Lane N. Why are cells powered by proton gradients? *Nature Education* **3**: 18 (2010).
- Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemiosmotic type of mechanism. *Nature* **191**: 144-48 (1961).
- Orgell LE. Are you serious, Dr Mitchell? *Nature* **402**: 17 (1999).

1

¿QUÉ ES LA VIDA?

Probabilidad y propiedades de la vida

- Conway-Morris SJ. *Life's Solution: Inevitable Humans in a Lonely Universe*. Cambridge University Press, Cambridge (2003).
- De Duve C. *Life Evolving: Molecules, Mind, and Meaning*. Oxford University Press, Oxford (2002). [Hay traducción española: *La vida en evolución. Moléculas, mente y significado*. Crítica, Barcelona (2004).]
- De Duve. *Singularities: Landmarks on the Pathways of Life*. Cambridge University Press, Cambridge (2005).
- Gould SJ. *Wonderful Life. The Burgess Shale and the Nature of History*. WW Norton, Nueva York (1989). [Hay traducción española: *La vida maravillosa. Burgess Shale y la naturaleza de la historia*. Crítica, Barcelona (1991).]
- Maynard Smith J, Szathmary E. *The Major Transitions in Evolution*. Oxford University Press, Oxford. (1995). [Hay traducción española: *Ocho hitos de la evolución. Del origen de la vida a la aparición del lenguaje*. Crítica, Barcelona (2001).]

Monod J. *Le Hasard et la Nécessité. Essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne*. Du Seuil, París (1970). [Hay traducción española: *El azar y la necesidad: ensayo sobre la filosofía natural de la biología moderna*. Tusquets, Barcelona (1981).]

Inicios de la biología molecular

Cobb M. 1953: When genes became information. *Cell* **153**: 503-06 (2013).

Cobb M. *Life's Greatest Secret: The Story of the Race to Crack the Genetic Code*. Profile, Londres (2015).

Schrödinger E. *What is Life?* Cambridge University Press, Cambridge (1944). [Hay traducción española: *¿Qué es la vida?* Tusquets, Barcelona (1983).]

Watson JD, Crick FHC. Genetical implications of the structure of deoxyribonucleic acid. *Nature* **171**: 964-67 (1953).

Tamaño y estructura del genoma

Doolittle WF. Is junk DNA bunk? A critique of ENCODE. *Proceedings National Academy Sciences USA* **110**: 5294-5300 (2013).

Grauer D, Zheng Y, Price N, Azevedo RBR, Zufall RA, Elhaik E. On the immortality of television sets: «functions» in the human genome according to the evolution-free gospel of ENCODE. *Genome Biology and Evolution* **5**: 578-90 (2013).

Gregory TR. Synergy between sequence and size in large-scale genomics. *Nature Reviews Genetics* **6**: 699-708 (2005).

Los primeros dos mil millones de años de la vida en la Tierra

Arndt N, Nisbet E. Processes on the young earth and the habitats of early life. *Annual Reviews Earth and Planetary Sciences* **40**: 521-49 (2012).

Hazen R. *The Story of Earth: The First 4.5 Billion Years, from Stardust to Living Planet*. Viking, Nueva York (2014).

Knoll A. *Life on a Young Planet: The First Three Billion Years of Evolution on Earth*. Princeton University Press, Princeton (2003). [Hay traducción española: *La vida en un joven planeta. Los primeros tres mil millones de años de la Tierra*. Crítica, Barcelona (2004).]

Rutherford A. *Creation: The Origin of Life/The Future of Life*. Viking Press, Londres (2013).

Zahnle K, Arndt N, Cockell C, Halliday A, Nisbet E, Selsis F, Sleep NH. Emergence of a habitable planet. *Space Science Reviews* **129**: 35-78

(2007).

El aumento de oxígeno

- Butterfield NJ. Oxygen, animals and oceanic ventilation: an alternative view. *Geobiology* 7: 1-7 (2009).
- Canfield DE. *Oxygen: A Four Billion Year History*. Princeton University Press, Princeton (2014).
- Catling DC, Glein CR, Zahnle KJ, MckayCP. Why O₂ is required by complex life on habitable planets and the concept of planetary “oxygenation time”. *Astrobiology* 5: 415-38 (2005).
- Holland HD. The oxygenation of the atmosphere and oceans. *Philosophical Transactions Royal Society B* 361: 903-15 (2006).
- Lane N. *Oxygen: The Molecule that Made the World*. Oxford University Press, Oxford (2002).
- Lane N. Life’s a gas. *New Scientist* 2746: 36-39 (2010).
- Shields-Zhou G, Och L. The case for a Neoproterozoic oxygenation event: Geochemical evidence and biological consequences. *GSA Today* 21: 4-11 (2011).

Predicciones de la hipótesis de la endosimbiosis serial

- Archibald JM. Origin of eukaryotic cells: 40 years on. *Symbiosis* 54: 69-86 (2011).
- Margulis L. Genetic and evolutionary consequences of symbiosis. *Experimental Parasitology* 39: 277-349 (1976).
- O’Malley M. The first eukaryote cell: an unfinished history of contestation. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 41: 212-24 (2010).

Auge y caída de los arquezoos

- Cavalier-Smith T. Archaeobacteria and archezoa. *Nature* 339: 100-101 (1989).
- Cavalier-Smith T. Predation and eukaryotic origins: A coevolutionary perspective. *International Journal of Biochemistry and Cell Biology* 41: 307-32 (2009).
- Henze K, Martin W. Essence of mitochondria. *Nature* 426: 127-28 (2003).
- Martin WF, Müller M. *Origin of Mitochondria and Hydrogenosomes*. Springer, Heidelberg (2007).
- Tielens AGM, Rotte C, Hellemond JJ, Martin W. Mitochondria as we don’t

- know them. *Trends in Biochemical Sciences* **27**: 564-72 (2002).
- Van der Giezen M. Hydrogenosomes and mitosomes: Conservation and evolution of functions. *Journal of Eukaryotic Microbiology* **56**: 221-31 (2009).
- Yong E. The unique merger that made you (and ewe and yew). *Nautilus* **17**: Sept 4 (2014).

Supergrupos eucariotas

- Baldauf SL, Roger AJ, Wenk-Siefert I, Doolittle WF. A kingdom-level phylogeny of eukaryotes based on combined protein data. *Science* **290**: 972-77 (2000).
- Hampl V, Huga L, Leigh JW, Dacks JB, Lang BF, Simpson AGB, Roger AJ. Phylogenomic analyses support the monophyly of Excavata and resolve relationships among eukaryotic «supergroups». *Proceedings National Academy Sciences USA* **106**: 3859-64 (2009).
- Keeling PJ, Burger G, Durnford DG, Lang BF, Lee RW, Pearlman RE, Roger AJ, Grey MW. The Tree of eukaryotes. *Trends in Ecology and Evolution* **20**: 670-76 (2005).

El último antepasado común eucariota

- Embley TM, Martin W. Eukaryotic evolution, changes and challenges. *Nature* **440**: 623-30 (2006).
- Harold F. *In Search of Cell History: The Evolution of Life's Building Blocks*. Chicago University Press, Chicago (2014).
- Koonin EV. The origin and early evolution of eukaryotes in the light of phylogenomics. *Genome Biology* **11**: 209 (2010).
- McInerney JO, Martin WF, Koonin EV, Allen JF, Galperin MY, Lane N, Archibald JM, Embley TM. Planctomycetes and eukaryotes: a case of analogy not homology. *BioEssays* **33**: 810-17 (2011).

La paradoja de pequeños pasos hacia la complejidad

- Darwin C. *On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life* (1.^a ed.). John Murray, Londres (1859). [Hay traducción española: *El origen de las especies por medio de la selección natural*. Alianza Editorial, Madrid (2009).]

- Land MF, Nilsson D-E. *Animal Eyes*. Oxford University Press, Oxford (2002).
- Lane N. Energetics and genetics across the prokaryote-eukaryote divide. *Biology Direct* **6**: 35 (2011).
- Lane N. Bioenergetic constraints on the evolution of complex life. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. doi: 10.1101/cshperspect.a015982 (2014).
- Müller M, Mentel M, Van Hellemond JJ, Henze K, Woehle C, Gould SB, Yu RY, Van der Giezen M, Tielens AG, Martin WF. Biochemistry and evolution of anaerobic energy metabolism in eukaryotes. *Microbiology and Molecular Biology Reviews* **76**: 444-95 (2012).

2

¿QUÉ ES VIVIR?

Energía, entropía y estructura

- Amend JP, LaRowe DE, McCollom TM, Shock EL. The energetics of organic synthesis inside and outside the cell. *Philosophical Transactions Royal Society B*. **368**: 20120255 (2013).
- Battley EH. *Energetics of Microbial Growth*. Wiley Interscience, Nueva York (1987).
- Hansen LD, Criddle RS, Battley EH. Biological calorimetry and the thermodynamics of the origination and evolution of life. *Pure and Applied Chemistry* **81**: 1843-55 (2009).
- McCollom T, Amend JP. A thermodynamic assessment of energy requirements for biomass synthesis by chemolithoautotrophic microorganisms in oxic and micro-oxic environments. *Geobiology* **3**: 135-44 (2005).
- Minsky A, Shimon E, Frenkiel-Krispin D. Stress, order and survival. *Nature Reviews in Molecular Cell Biology* **3**: 50-60 (2002).

Tasas de síntesis de ATP

- Fenchel T, Finlay BJ. Respiration rates in heterotrophic, free-living protozoa. *Microbial Ecology* **9**: 99-122 (1983).
- Makarieva AM, Gorshkov VG, Li BL. Energetics of the smallest: do bacteria breathe at the same rate as whales? *Proceedings Royal Society B* **272**:

- 2219-24 (2005).
- Phillips R, Kondev J, Theriot J, Garcia H. *Physical Biology of the Cell*. Garland Science, Nueva York (2012).
- Rich PR. The cost of living. *Nature* **421**: 583 (2003).
- Schatz G. The tragic matter. *FEBS Letters* **536**: 1-2 (2003).

Mecanismo de respiración y síntesis de ATP

- Abrahams JP, Leslie AG, Lutter R, Walker JE. Structure at 2.8 Å resolution of F1-ATPase from bovine heart mitochondria. *Nature* **370**: 621-28 (1994).
- Baradaran R, Berrisford JM, Minhas SG, Sazanov LA. Crystal structure of the entire respiratory complex I. *Nature* **494**: 443-48 (2013).
- Hayashi T, Stuchebrukhov AA. Quantum electron tunneling in respiratory complex I. *Journal of Physical Chemistry B* **115**: 5354-64 (2011).
- Moser CC, Page CC, Dutton PL. Darwin at the molecular scale: selection and variance in electron tunnelling proteins including cytochrome c oxidase. *Philosophical Transactions Royal Society B* **361**: 1295-1305 (2006).
- Murata T, Yamato I, Kakinuma Y, Leslie AGW, Walker JE. Structure of the rotor of the V-type Na⁺-ATPase from *Enterococcus hirae*. *Science* **308**: 654-59 (2005).
- Nicholls DG, Ferguson SJ. *Bioenergetics*. 4.^a ed. Academic Press, Londres (2013).
- Stewart AG, Sobti M, Harvey RP, Stock D. Rotary ATPases: Models, machine elements and technical specifications. *BioArchitecture* **3**: 2-12 (2013).
- Vinothkumar KR, Zhu J, Hirst J. Architecture of the mammalian respiratory complex I. *Nature* **515**: 80-84 (2014).

Peter Mitchell y el acoplamiento quimiosmótico

- Harold FM. *The Way of the Cell: Molecules, Organisms, and the Order of Life*. Oxford University Press, Nueva York (2003).
- Lane N. *Power, Sex, Suicide: Mitochondria and the Meaning of Life*. Oxford University Press, Oxford (2005).
- Mitchell P. The origin of life and the formation and organising functions of natural membranes. In *Proceedings of the first international symposium on the origin of life on the Earth* (eds. AI Oparin, AG Pasyński, AE

- Braunstein, TE Pavlovskaya). Moscow Academy of Sciences, URSS (1957).
- Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemiosmotic type of mechanism. *Nature* **191**: 144-48 (1961).
- Mitchell P. Keilin's respiratory chain concept and its chemiosmotic consequences. *Science* **206**: 1148-59 (1979).
- Prebble J, Weber B. *Wandering in the Gardens of the Mind*. Oxford University Press, Nueva York (2003).

Carbono y la necesidad de química redox

- Falkowski P. *Life's Engines: How Microbes made Earth Habitable*. Princeton University Press, Princeton (2015).
- Kim JD, Senn S, Harel A, Jelen BI, Falkowski PG. Discovering the electronic circuit diagram of life: structural relationships among transition metal binding sites in oxidoreductases. *Philosophical Transactions Royal Society B* **368**: 20120257 (2013).
- Morton O. *Eating the Sun: How Plants Power the Planet*. Fourth Estate, Londres (2007).
- Pace N. The universal nature of biochemistry. *Proceedings National Academy Sciences USA* **98**: 805-808 (2001).
- Schoepp-Cothenet B, Van Lis R, Atteia A, Baymann F, Capowicz L, Ducluzeau A-L, Duval S, ten Brink F, Russell MJ, Nitschke W. On the universal core of bioenergetics. *Biochimica Biophysica Acta Bioenergetics* **1827**: 79-93 (2013).

Diferencias fundamentales entre bacterias y arqueos

- Edgell DR, Doolittle WF. Archaea and the origin(s) of DNA replication proteins. *Cell* **89**: 995-98 (1997).
- Koga Y, Kyuragi T, Nishihara M, Sone N. Did archaeal and bacterial cells arise independently from noncellular precursors? A hypothesis stating that the advent of membrane phospholipid with enantiomeric glycerophosphate backbones caused the separation of the two lines of descent. *Journal of Molecular Evolution* **46**: 54-63 (1998).
- Leipe DD, Aravind L, Koonin EV. Did DNA replication evolve twice independently? *Nucleic Acids Research* **27**: 3389-3401 (1999).
- Lombard J, López-García P, Moreira D. The early evolution of lipid membranes and the three domains of life. *Nature Reviews Microbiology*

10: 507-15 (2012).

Martin W, Russell MJ. On the origins of cells: a hypothesis for the evolutionary transitions from abiotic geochemistry to chemoautotrophic prokaryotes, and from prokaryotes to nucleated cells. *Philosophical Transactions Royal Society B* **358**: 59-83 (2003).

Sousa FL, Thiergart T, Landan G, Nelson-Sathi S, Pereira IAC, Allen JF, Lane N, Martin WF. Early bioenergetic evolution. *Philosophical Transactions Royal Society B* **368**: 20130088 (2013).

3

ENERGÍA EN EL ORIGEN DE LA VIDA

Requerimientos energéticos en el origen de la vida

Lane N, Martin W. The origin of membrane bioenergetics. *Cell* **151**: 1406-16 (2012).

Lane N, Allen JF, Martin W. How did LUCA make a living? Chemiosmosis in the origin of life. *BioEssays* **32**: 271-80 (2010).

Martin W, Sousa FL, Lane N. Energy at life's origin. *Science* **344**: 1092-93 (2014).

Martin WF. Hydrogen, metals, bifurcating electrons, and proton gradients: The early evolution of biological energy conservation. *FEBS Letters* **586**: 485-93 (2012).

Russell M (ed.). *Origins: Abiogenesis and the Search for Life*. Cosmology Science Publishers, Cambridge MA (2011).

El experimento de Miller-Urey y el mundo de RNA

Joyce GF. RNA evolution and the origins of life. *Nature* **33**: 217-24 (1989).

Miller SL. A production of amino acids under possible primitive earth conditions. *Science* **117**: 528-29 (1953).

Orgel LE. Prebiotic chemistry and the origin of the RNA world. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* **39**: 99-123 (2004).

Powner MW, Gerland B, Sutherland JD. Synthesis of activated pyrimidine ribonucleotides in prebiotically plausible conditions. *Nature* **459**: 239-42 (2009).

Termodinámica lejos del equilibrio

- Morowitz H. *Energy Flow in Biology: Biological Organization as a Problem in Thermal Physics*. Academic Press, Nueva York (1968).
- Prigogine I. *The End of Certainty: Time, Chaos and the New Laws of Nature*. Free Press, Nueva York (1997). [Hay traducción española: *El fin de las certidumbres*. Taurus, Madrid (1997).]
- Russell MJ, Nitschke W, Branscomb E. The inevitable journey to being. *Philosophical Transactions Royal Society B* 368: 20120254 (2013).

Orígenes de la catálisis

- Cody G. Transition metal sulfides and the origins of metabolism. *Annual Review Earth and Planetary Sciences* **32**: 569-99 (2004).
- Russell MJ, Allen JF, Milner-White EJ. Inorganic complexes enabled the onset of life and oxygenic photosynthesis. In: eds. Allen JF, Gantt E, Golbeck JH, Osmond B: *Energy from the Sun: 14th International Congress on Photosynthesis*. Springer, Heidelberg (2008).
- Russell MJ, Martin W. The rocky roots of the acetyl-CoA pathway. *Trends in Biochemical Sciences* **29**: 358-63 (2004).

Reacciones de deshidratación en el agua

- Benner SA, Kim H-J, Carrigan MA. Asphalt, water, and the prebiotic synthesis of ribose, ribonucleosides, and RNA. *Accounts of Chemical Research* **45**: 2025-34 (2012).
- De Zwart II, Meade SJ, Pratt AJ. Biomimetic phosphoryl transfer catalysed by iron(II)-mineral precipitates. *Geochimica et Cosmochimica Acta* **68**: 4093-98 (2004).
- Pratt AJ. Prebiological evolution and the metabolic origins of life. *Artificial Life* **17**: 203-17 (2011).

Formación de protocélulas

- Budin I, Bruckner RJ, Szostak JW. Formation of protocell-like vesicles in a thermal diffusion column. *Journal of the American Chemical Society* **131**: 9628-29 (2009).
- Errington J. L-form bacteria, cell walls and the origins of life. *Open Biology* **3**: 120143 (2013).
- Hanczyc M, Fujikawa S, Szostak J. Experimental models of primitive cellular compartments: encapsulation, growth, and division. *Science* **302**: 618-22 (2003).

Mauer SE, Monndard PA. Primitive membrane formation, characteristics and roles in the emergent properties of a protocell. *Entropy* **13**: 466-84 (2011).
Szathmáry E, Santos M, Fernando C. Evolutionary potential and requirements for minimal protocells. *Topics in Current Chemistry* **259**: 167-211 (2005).

Orígenes de la replicación

Cairns-Smith G. *Seven Clues to the Origin of Life*. Cambridge University Press, Cambridge (1990).
Costanzo G, Pino S, Ciciriello F, Di Mauro E. Generation of long RNA chains in water. *Journal of Biological Chemistry* **284**: 3320616 (2009).
Koonin EV, Martin W. On the origin of genomes and cells within inorganic compartments. *Trends in Genetics* **21**: 647-54 (2005).
Mast CB, Schink S, Gerland U & Braun D. Escalation of polymerization in a thermal gradient. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* **110**: 8030-35 (2013).
Mills DR, Peterson RL, Spiegelman S. An extracellular Darwinian experiment with a self-duplicating nucleic acid molecule. *Proceedings National Academy Sciences USA* **58**: 217-24 (1967).

Descubrimiento de fumarolas hidrotermales en el océano profundo

Baross JA, Hoffman SE. Submarine hydrothermal vents and associated gradient environments as sites for the origin and evolution of life. *Origins Life Evolution of the Biosphere* **15**: 327-45 (1985).
Kelley DS, Karson JA, Blackman DK *et al.* An off-axis hydrothermal vent field near the Mid-Atlantic Ridge at 30 degrees N. *Nature* **412**: 145-49 (2001).
Kelley DS, Karson JA, Früh-Green GL *et al.* A serpentinite-hosted submarine ecosystem: the Lost City Hydrothermal Field. *Science* **307**: 1428-34 (2005).

Arranque de piritas y el mundo de hierro-azufre

De Duve C, Miller S. Two-dimensional life? *Proceedings National Academy Sciences USA* **88**: 10014-17 (1991).
Huber C, Wächtershäuser G. Activated acetic acid by carbon fixation on (Fe,Ni)S under primordial conditions. *Science* **276**: 245-47 (1997).
Miller SL, Bada JL. Submarine hot springs and the origin of life. *Nature* **334**: 609-611 (1988).

Wächtershäuser G. Evolution of the first metabolic cycles. *Proceedings National Academy Sciences USA* **87**: 200-204 (1990).

Wächtershäuser G. From volcanic origins of chemoautotrophic life to Bacteria, Archaea and Eukarya. *Philosophical Transactions Royal Society B* **361**: 1787-1806 (2006).

Fumarolas hidrotermales alcalinas

Martin W, Baross J, Kelley D, Russell MJ. Hydrothermal vents and the origin of life. *Nature Reviews Microbiology* **6**: 805-14 (2008).

Martin W, Russell MJ. On the origins of cells: a hypothesis for the evolutionary transitions from abiotic geochemistry to chemoautotrophic prokaryotes, and from prokaryotes to nucleated cells. *Philosophical Transactions Royal Society B* **358**: 59-83 (2003).

Russell MJ, Hall AJ, Cairns-Smith AG, Braterman PS. Submarine hot springs and the origin of life. *Nature* **336**: 117 (1988).

Russell MJ, Hall AJ. The emergence of life from iron monosulphide bubbles at a submarine hydrothermal redox and pH front. *Journal Geological Society London* **154**: 377-402 (1997).

Russell MJ, Daniel RM, Hall AJ, Sherringham J. A hydrothermally precipitated catalytic iron sulphide membrane as a first step toward life. *Journal of Molecular Evolution* **39**: 231-43 (1994).

Serpentinización

Fyfe WS. The water inventory of the Earth: fluids and tectonics. *Geological Society of London Special Publications* **78**: 1-7 (1994).

Russell MJ, Hall AJ, Martin W. Serpentinization as a source of energy at the origin of life. *Geobiology* **8**: 355-71 (2010).

Sleep NH, Bird DK, Pope EC. Serpentinite and the dawn of life. *Philosophical Transactions Royal Society B* **366**: 2857-69 (2011).

Química oceánica en el Hadeano

Arndt N, Nisbet E. Processes on the young earth and the habitats of early life. *Annual Reviews Earth Planetary Sciences* **40**: 521-49 (2012).

Pinti D. The origin and evolution of the oceans. *Lectures Astrobiology* **1**: 83-112 (2005).

Russell MJ, Arndt NT. Geodynamic and metabolic cycles in the Hadean. *Biogeosciences* **2**: 97-111 (2005).

Zahnle K, Arndt N, Cockell C, Halliday A, Nisbet E, Selsis F, Sleep NH. Emergence of a habitable planet. *Space Science Reviews* **129**: 35-78 (2007).

Termoforesis

Baaske P, Weinert FM, Duhr S *et al.* Extreme accumulation of nucleotides in simulated hydrothermal pore systems. *Proceedings National Academy Sciences USA* **104**: 9346-51 (2007).

Mast CB, Schink S, Gerland U, Braun D. Escalation of polymerization in a thermal gradient. *Proceedings National Academy Sciences USA* **110**: 8030-35 (2013).

Termodinámica de la síntesis orgánica en fumarolas alcalinas

Amend JP, McCollom TM. Energetics of biomolecule synthesis on early Earth. In Zaikowski L *et al.* eds. *Chemical Evolution II: From the Origins of Life to Modern Society*. American Chemical Society (2009).

Ducluzeau A-L, Schoepp-Cothenet B, Baymann F, Russell MJ, Nitschke W. Free energy conversion in the LUCA: Quo vadis? *Biochimica et Biophysica Acta Bioenergetics* **1837**: 982-988 (2014).

Martin W, Russell MJ. On the origin of biochemistry at an alkaline hydrothermal vent. *Philosophical Transactions Royal Society B* **367**: 1887-1925 (2007).

Shock E, Canovas P. The potential for abiotic organic synthesis and biosynthesis at seafloor hydrothermal systems. *Geofluids* **10**: 161-92 (2010).

Sousa FL, Thiergart T, Landan G, Nelson-Sathi S, Pereira IAC, Allen JF, Lane N, Martin WF. Early bioenergetic evolution. *Philosophical Transactions Royal Society B* **368**: 20130088 (2013).

Potencial de reducción y la barrera cinética a la reducción de CO₂

Lane N, Martin W. The origin of membrane bioenergetics. *Cell* **151**: 1406-16 (2012).

Maden BEH. Tetrahydrofolate and tetrahydromethanopterin compared: functionally distinct carriers in C1 metabolism. *Biochemical Journal* **350**: 609-29 (2000).

Wächtershäuser G. Pyrite formation, the first energy source for life: a hypothesis. *Systematic and Applied Microbiology* **10**: 207-10 (1988).

¿Pudieron los gradientes naturales de protones impulsar la reducción de CO₂?

- Herschy B. Nature's electrochemical flow reactors: Alkaline hydrothermal vents and the origins of life. *Biochemist* **36**: 4-8 (2014).
- Herschy B, Whicher A, Camprubi E, Watson C, Dartnell L, Ward J, Evans JRG, Lane N. An origin-of-life reactor to simulate alkaline hydrothermal vents. *Journal of Molecular Evolution* **79**: 213-27 (2014).
- Lane N. Bioenergetic constraints on the evolution of complex life. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* doi: 10.1101/cshperspect.a015982 (2014).
- Nitschke W, Russell MJ. Hydrothermal focusing of chemical and chemiosmotic energy, supported by delivery of catalytic Fe, Ni, Mo, Co, S and Se forced life to emerge. *Journal of Molecular Evolution* **69**: 481-96 (2009).
- Yamaguchi A, Yamamoto M, Takai K, Ishii T, Hashimoto K, Nakamura R. Electrochemical CO₂ reduction by Ni containing iron sulfides: how is CO₂ electrochemically reduced at bisulfidebearing deep sea hydrothermal precipitates? *Electrochimica Acta* **141**: 311-18 (2014).

Probabilidad de serpentización en la Vía Láctea

- De Leeuw NH, Catlow CR, King HE, Putnis A, Muralidharan K, Deymier P, Stimpfl M, Drake MJ. Where on Earth has our water come from? *Chemical Communications* **46**: 8923-25 (2010).
- Petigura EA, Howard AW, Marcy GW. Prevalence of Earth-sized planets orbiting Sun-like stars. *Proceedings National Academy Sciences USA* **110**: 19273-78 (2013).

El problema de la transferencia lateral de genes y la especiación

- Doolittle WF. Phylogenetic classification and the universal tree. *Science* **284**: 2124-28 (1999).

- Lawton G. Why Darwin was wrong about the tree of life. *New Scientist* **2692**: 34-39 (2009).
- Mallet J. Why was Darwin's view of species rejected by twentieth century biologists? *Biology and Philosophy* **25**: 497-527 (2010).
- Martin WF. Early evolution without a tree of life. *Biology Direct* **6**: 36 (2011).
- Nelson-Sathi S *et al.* Origins of major archaeal clades correspond to gene acquisitions from bacteria. *Nature* doi: 10.1038/nature13805 (2014).

El «árbol de la vida universal» basado en menos del 1 % de genes

- Ciccarelli FD, Doerks T, von Mering C, Creevey CJ, Snel B *et al.* Toward automatic reconstruction of a highly resolved tree of life. *Science* **311**: 1283-87 (2006).
- Dagan T, Martin W. The tree of one percent. *Genome Biology* **7**: 118 (2006).

Genes conservados en arqueos y bacterias

- Charlebois RL, Doolittle WF. Computing prokaryotic gene ubiquity: Rescuing the core from extinction. *Genome Research* **14**: 2469-77 (2004).
- Koonin EV. Comparative genomics, minimal gene-sets and the last universal common ancestor. *Nature Reviews Microbiology* **1**: 12736 (2003).
- Sousa FL, Thiergart T, Landan G, Nelson-Sathi S, Pereira IAC, Allen JF, Lane N, Martin WF. Early bioenergetic evolution. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* **368**: 20130088 (2013).

Propiedades paradójicas del LUCA

- Dagan T, Martin W. Ancestral genome sizes specify the minimum rate of lateral gene transfer during prokaryote evolution. *Proceedings National Academy Sciences USA* **104**: 870-75 (2007).
- Edgell DR, Doolittle WF. Archaea and the origin(s) of DNA replication proteins. *Cell* **89**: 995-98 (1997).
- Koga Y, Kyuragi T, Nishihara M, Sone N. Did archaeal and bacterial cells arise independently from noncellular precursors? A hypothesis stating that the advent of membrane phospholipid with enantiomeric glycerophosphate backbones caused the separation of the two lines of descent. *Journal of Molecular Evolution* **46**: 54-63 (1998).
- Leipe DD, Aravind L, Koonin EV. Did DNA replication evolve twice independently? *Nucleic Acids Research* **27**: 3389-3401 (1999).

Martin W, Russell MJ. On the origins of cells: a hypothesis for the evolutionary transitions from abiotic geochemistry to chemoautotrophic prokaryotes, and from prokaryotes to nucleated cells. *Philosophical Transactions Royal Society B* **358**: 59-83 (2003).

El problema de los lípidos de membrana

Lane N, Martin W. The origin of membrane bioenergetics. *Cell* **151**: 1406-16 (2012).

Lombard J, López-García P, Moreira D. The early evolution of lipid membranes and the three domains of life. *Nature Reviews in Microbiology* **10**: 507-15 (2012).

Shimada H, Yamagishi A. Stability of heterochiral hybrid membrane made of bacterial sn-G3P lipids and archaeal sn-G1P lipids. *Biochemistry* **50**: 4114-20 (2011).

Valentine D. Adaptations to energy stress dictate the ecology and evolution of the Archaea. *Nature Reviews Microbiology* **5**: 1070-77 (2007).

Ruta del acetil coenzima A

Fuchs G. Alternative pathways of carbon dioxide fixation: Insights into the early evolution of life? *Annual Review Microbiology* **65**: 631-58 (2011).

Ljungdahl LG. A life with acetogens, thermophiles, and cellulolytic anaerobes. *Annual Review Microbiology* **63**: 1-25 (2009).

Maden BEH. No soup for starters? Autotrophy and the origins of metabolism. *Trends in Biochemical Sciences* **20**: 337-41 (1995).

Ragsdale SW, Pierce E. Acetogenesis and the Wood-Ljungdahl pathway of CO₂ fixation. *Biochimica Biophysica Acta* **1784**: 187398 (2008).

Raíces rocosas de la ruta del acetil coenzima A

Nitschke W, McGlynn SE, Milner-White J, Russell MJ. On the antiquity of metalloenzymes and their substrates in bioenergetics. *Biochimica Biophysica Acta* **1827**: 871-81 (2013).

Russell MJ, Martin W. The rocky roots of the acetyl-CoA pathway. *Trends in Biochemical Sciences* **29**: 358-63 (2004).

Síntesis abiótica de los acetil tioésteres y del acetil fosfato

De Duve C. Did God make RNA? *Nature* **336**: 209-10 (1988).

- Heinen W, Lauwers AM. Sulfur compounds resulting from the interaction of iron sulfide, hydrogen sulfide and carbon dioxide in an anaerobic aqueous environment. *Origins Life Evolution Biosphere* **26**: 131-50 (1996).
- Huber C, Wächtershäuser G. Activated acetic acid by carbon fixation on (Fe,Ni)S under primordial conditions. *Science* **276**: 245-47 (1997).
- Martin W, Russell MJ. On the origin of biochemistry at an alkaline hydrothermal vent. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* **367**: 1887-1925 (2007).

Posibles orígenes del código genético

- Copley SD, Smith E, Morowitz HJ. A mechanism for the association of amino acids with their codons and the origin of the genetic code. *Proceedings National Academy Sciences USA* **102**: 4442-47 (2005).
- Lane N. *Life Ascending: The Ten Great Inventions of Evolution*. WW Norton/Profile, Londres (2009). [Hay traducción española: *Los diez grandes inventos de la evolución*. Ariel, Barcelona (2009).]
- Taylor FJ, Coates D. The code within the codons. *Biosystems* **22**: 17787 (1989).

Congruencia entre las fumarolas hidrotermales alcalinas y la ruta del acetil coenzima A

- Herschy B, Whicher A, Camprubi E, Watson C, Dartnell L, Ward J, Evans JRG, Lane N. An origin-of-life reactor to simulate alkaline hydrothermal vents. *Journal of Molecular Evolution* **79**: 21327 (2014).
- Lane N. Bioenergetic constraints on the evolution of complex life. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* doi: 10.1101/cshperspect.a015982 (2014).
- Martin W, Sousa FL, Lane N. Energy at life's origin. *Science* **344**: 1092-93 (2014).
- Sousa FL, Thiergart T, Landan G, Nelson-Sathi S, Pereira IAC, Allen JF, Lane N, Martin WF. Early bioenergetic evolution. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* **368**: 20130088 (2013).

El problema de la permeabilidad de la membrana

- Lane N, Martin W. The origin of membrane bioenergetics. *Cell* **151**: 1406-16 (2012).
- Le Page M. Meet your maker. *New Scientist* **2982**: 30-33 (2014).

- Mulkidjanian AY, Bychkov AY, Dibrova D V, Galperin MY, Koonin EV. Origin of first cells at terrestrial, anoxic geothermal fields. *Proceedings National Academy Sciences USA* **109**: E821-E830 (2012).
- Sojo V, Pomiankowski A, Lane N. A bioenergetic basis for membrane divergence in archaea and bacteria. *PLoS Biology* **12(8)**: e1001926 (2014).
- Yong E. How life emerged from deep-sea rocks. *Nature* doi: 0.1038/nature.2012.12109 (2012).

Promiscuidad de las proteínas de membrana para H⁺ y Na⁺

- Buckel W, Thauer RK. Energy conservation via electron bifurcating ferredoxin reduction and proton/Na(+) translocating ferredoxin oxidation. *Biochimica Biophysica Acta* **1827**: 94-113 (2013).
- Lane N, Allen JF, Martin W. How did LUCA make a living? Chemiosmosis in the origin of life. *BioEssays* **32**: 271-80 (2010).
- Schlegel K, Leone V, Faraldo-Gómez JD, Müller V. Promiscuous archaeal ATP synthase concurrently coupled to Na⁺ and H⁺ translocation. *Proceedings National Academy Sciences USA* **109**: 947-52 (2012).

Bifurcación de electrones

- Buckel W, Thauer RK. Energy conservation via electron bifurcating ferredoxin reduction and proton/Na(+) translocating ferredoxin oxidation. *Biochimica Biophysica Acta* **1827**: 94-113 (2013).
- Kaster A-K, Moll J, Parey K, Thauer RK. Coupling of ferredoxin and heterodisulfide reduction via electron bifurcation in hydrogenotrophic methanogenic Archaea. *Proceedings National Academy Sciences USA* **108**: 2981-86 (2011).
- Thauer RK. A novel mechanism of energetic coupling in anaerobes. *Environmental Microbiology Reports* **3**: 24-25 (2011).

Tamaños del genoma

- Cavalier-Smith T. Skeletal DNA and the evolution of genome size. *Annual Review of Biophysics and Bioengineering* **11**: 273-301 (1982).
- Cavalier-Smith T. Economy, speed and size matter: evolutionary forces driving nuclear genome miniaturization and expansion. *Annals of Botany* **95**: 147-75 (2005).
- Gregory TR. Synergy between sequence and size in large-scale genomics. *Nature Reviews in Genetics* **6**: 699-708 (2005). Lynch M. *The Origins of Genome Architecture*. Sinauer, Sunderland MA (2007).

Posibles limitaciones en el tamaño del genoma eucariota

- Cavalier-Smith T. Predation and eukaryote cell origins: A coevolutionary perspective. *International Journal Biochemistry Cell Biology* **41**: 307-22 (2009).
- De Duve C. The origin of eukaryotes: a reappraisal. *Nature Reviews in Genetics* **8**: 395-403 (2007).
- Koonin EV. Evolution of genome architecture. *International Journal Biochemistry Cell Biology* **41**: 298-306 (2009).
- Lynch M, Conery JS. The origins of genome complexity. *Science* **302**: 1401-04 (2003).
- Maynard Smith J, Szathmáry E. *The Major Transitions in Evolution*. Oxford University Press, Oxford. (1995). [Hay traducción española: *Ocho hitos de la evolución. Del origen de la vida al nacimiento del lenguaje*. Tusquets, Barcelona (2001).]

Origen quimérico de los eucariotas

- Cotton JA, McInerney JO. Eukaryotic genes of archaeobacterial origin are more important than the more numerous eubacterial genes, irrespective of function. *Proceedings National Academy Sciences USA* **107**: 17252-55 (2010).
- Esser C, Ahmadinejad N, Wiegand C *et al*. A genome phylogeny for mitochondria among alpha-proteobacteria and a predominantly eubacterial ancestry of yeast nuclear genes. *Molecular Biology Evolution* **21**: 1643-60 (2004).
- Koonin EV. Darwinian evolution in the light of genomics. *Nucleic Acids Research* **37**: 1011-34 (2009).

- Pisani D, Cotton JA, McInerney JO. Supertrees disentangle the chimeric origin of eukaryotic genomes. *Molecular Biology Evolution* **24**: 1752-60 (2007).
- Rivera MC, Lake JA. The ring of life provides evidence for a genome fusion origin of eukaryotes. *Nature* **431**: 152-55 (2004).
- Thiergart T, Landan G, Schrenk M, Dagan T, Martin WF. An evolutionary network of genes present in the eukaryote common ancestor polls genomes on eukaryotic and mitochondrial origin. *Genome Biology and Evolution* **4**: 466-85 (2012).
- Williams TA, Foster PG, Cox CJ, Embley TM. An archaeal origin of eukaryotes supports only two primary domains of life. *Nature* **504**: 231-36 (2013).

Origen tardío de la fermentación

- Say RF, Fuchs G. Fructose 1,6-bisphosphate aldolase/phosphatase may be an ancestral gluconeogenic enzyme. *Nature* **464**: 107781 (2010).

Conservación subestequiométrica de la energía

- Hoehler TM, Jørgensen BB. Microbial life under extreme energy limitation. *Nature Reviews in Microbiology* **11**: 83-94 (2013).
- Lane N. Why are cells powered by proton gradients? *Nature Education* **3**: 18 (2010).
- Martin W, Russell MJ. On the origin of biochemistry at an alkaline hydrothermal vent. *Philosophical Transactions of the Royal Society B* **367**: 1887-1925 (2007).
- Thauer RK, Kaster A-K, Seedorf H, Buckel W, Hedderich R. Methanogenic archaea: ecologically relevant differences in energy conservation. *Nature Reviews Microbiology* **6**: 579-91 (2007).

Infección vírica y muerte celular

- Bidle KD, Falkowski PG. Cell death in planktonic, photosynthetic microorganisms. *Nature Reviews Microbiology* **2**: 643-55 (2004).
- Lane N. Origins of death. *Nature* **453**: 583-85 (2008).
- Refardt D, Bergmiller T, Kümmerli R. Altruism can evolve when relatedness is low: evidence from bacteria committing suicide upon phage infection. *Proceedings Royal Society B* **280**: 20123035 (2013).

Vardi A, Formiggini F, Casotti R, De Martino A, Ribalet F, Miralto A, Bowler C. A stress surveillance system based on calcium and nitric oxide in marine diatoms. *PLoS Biology* **4**(3): e60 (2006).

Cambios en las dimensiones de la superficie y el volumen de las bacterias

Fenchel T, Finlay BJ. Respiration rates in heterotrophic, free-living protozoa. *Microbial Ecology* **9**: 99-122 (1983).

Harold F. *The Vital Force: a Study of Bioenergetics*. WH Freeman, Nueva York (1986).

Lane N. Energetics and genetics across the prokaryote-eukaryote divide. *Biology Direct* **6**: 35 (2011).

Lane N, Martin W. The energetics of genome complexity. *Nature* **467**: 929-34 (2010).

Makarieva AM, Gorshkov VG, Li BL. Energetics of the smallest: do bacteria breathe at the same rate as whales? *Proceedings Royal Society B* **272**: 2219-24 (2005).

Vellai T, Vida G. The origin of eukaryotes: the difference between prokaryotic and eukaryotic cells. *Proceedings Royal Society B* **266**: 1571-77 (1999).

Bacterias gigantes

Angert ER. DNA replication and genomic architecture of very large bacteria. *Annual Review Microbiology* **66**: 197-212 (2012).

Mendell JE, Clements KD, Choat JH, Angert ER. Extreme polyploidy in a large bacterium. *Proceedings National Academy Sciences USA* **105**: 6730-34 (2008).

Schulz HN. The genus *Thiomargarita*. *Prokaryotes* **6**: 1156-63 (2006). Schulz HN, Jorgensen BB. Big bacteria. *Annual Review Microbiology* **55**: 105-37 (2001).

Genomas pequeños de endosimbiontes y consecuencias energéticas

Gregory TR, DeSalle R. Comparative genomics in prokaryotes. In *The Evolution of the Genome*, ed. Gregory TR. Elsevier, San Diego, pp. 585-75 (2005).

Lane N. Bioenergetic constraints on the evolution of complex life. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* doi: 10.1101/cshperspect.a015982 (2014).

Lane N, Martin W. The energetics of genome complexity. *Nature* **467**: 929-34 (2010).

Endosimbiontes en las bacterias

Von Dohlen CD, Kohler S, Alsop ST, McManus WR. Mealybug beta-proteobacterial symbionts contain gamma-proteobacterial symbionts. *Nature* **412**: 433-36 (2001).

Wujek DE. Intracellular bacteria in the blue-green-alga *Pleurocapsa minor*. *Transactions American Microscopical Society* **98**: 143-45 (1979).

Por qué las mitocondrias conservan genes

Alberts A, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of the Cell*, 5.^a ed. Garland Science, Nueva York (2008). [Hay traducción española: *Biología molecular de la célula*, 4.^a ed. Omega, Barcelona (2004).]

Allen JF. Control of gene expression by redox potential and the requirement for chloroplast and mitochondrial genomes. *Journal of Theoretical Biology* **165**: 609-31 (1993).

Allen JF. The function of genomes in bioenergetic organelles. *Philosophical Transactions Royal Society B* **358**: 19-37 (2003).

De Grey AD. Forces maintaining organellar genomes: is any as strong as genetic code disparity or hydrophobicity? *BioEssays* **27**: 436-46 (2005).

Gray MW, Burger G, Lang BF. Mitochondrial evolution. *Science* **283**: 1476-81 (1999).

Poliploidía en las cianobacterias

Griese M, Lange C, Soppa J. Ploidy in cyanobacteria. *FEMS Microbiology Letters* **323**: 124-31 (2011).

Por qué los plástidos no pueden superar las limitaciones energéticas en las bacterias

Lane N. Energetics and genetics across the prokaryote-eukaryote divide. *Biology Direct* **6**: 35 (2011).

Lane N. Bioenergetic constraints on the evolution of complex life. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* doi: 10.1101/cshperspect.a015982 (2014).

Niveles de selección y resolución de conflictos en las endosimbiosis

Blackstone NW. Why did eukaryotes evolve only once? Genetic and energetic aspects of conflict and conflict mediation. *Philosophical Transactions Royal Society B* **368**: 20120266 (2013).

Martin W, Müller M. The hydrogen hypothesis for the first eukaryote. *Nature* **392**: 37-41 (1998).

Derrame de energía en las bacterias

Russell JB. The energy spilling reactions of bacteria and other organisms. *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology* **13**: 1-11 (2007).

6

EL SEXO Y LOS ORÍGENES DE LA MUERTE

Velocidad de la evolución

Conway-Morris S. The Cambrian «explosion»: Slow-fuse or megatonnage? *Proceedings National Academy Sciences USA* **97**: 4426-29 (2000).

Gould SJ, Eldredge N. Punctuated equilibria: the tempo and mode of evolution reconsidered. *Paleobiology* **3**: 115-51 (1977). Nilsson D-E, Pelger S. A pessimistic estimate of the time required for an eye to evolve. *Proceedings Royal Society B* **256**: 53-58 (1994).

Sexo y estructura de la población

Lahr DJ, Parfrey LW, Mitchell EA, Katz LA, Lara E. The chastity of amoeba: re-evaluating evidence for sex in amoeboid organisms. *Proceedings Royal Society B* **278**: 2081-90 (2011).

Maynard-Smith J. *The Evolution of Sex*. Cambridge University Press, Cambridge (1978).

Ramesh MA, Malik SB, Logsdon JM. A phylogenomic inventory of meiotic genes: evidence for sex in *Giardia* and an early eukaryotic origin of meiosis. *Current Biology* **15**: 185-91 (2005).

Takeuchi N, Kaneko K, Koonin EV. Horizontal gene transfer can rescue prokaryotes from Muller's ratchet: benefit of DNA from dead cells and population subdivision. *Genes Genomes Genetics* **4**: 325-39 (2014).

El origen de los intrones

- Cavalier-Smith T. Intron phylogeny: A new hypothesis. *Trends in Genetics* **7**: 145-48 (1991).
- Doolittle WF. Genes in pieces: were they ever together? *Nature* **272**: 581-82 (1978).
- Koonin EV. The origin of introns and their role in eukaryogenesis: a compromise solution to the introns-early versus introns-late debate? *Biology Direct* **1**: 22 (2006).
- Lambowitz AM, Zimmerly S. Group II introns: mobile ribozymes that invade DNA. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* **3**: a003616 (2011).

Los intrones y el origen del núcleo

- Koonin E. Intron-dominated genomes of early ancestors of eukaryotes. *Journal of Heredity* **100**: 618-23 (2009).
- Martin W, Koonin EV. Introns and the origin of nucleus-cytosol compartmentalization. *Nature* **440**: 41-45 (2006).
- Rogozin IB, Wofsy YI, Sorokin AV, Mirkin BG, Koonin EV. Remarkable interkingdom conservation of intron positions and massive, lineage-specific intron loss and gain in eukaryotic evolution. *Current Biology* **13**: 1512-17 (2003).
- Sverdlov AV, Csuros M, Rogozin IB, Koonin EV. A glimpse of a putative pre-intron phase of eukaryotic evolution. *Trends in Genetics* **23**: 105-08 (2007).

Numts

- Hazkani-Covo E, Zeller RM, Martin W. Molecular poltergeists: mitochondrial DNA copies (numts) in sequenced nuclear genomes. *PLoS Genetics* **6**: e1000834 (2010).
- Lane N. Plastids, genomes and the probability of gene transfer. *Genome Biology and Evolution* **3**: 372-74 (2011).

Intensidad de la selección contra los intrones

- Lane N. Energetics and genetics across the prokaryote-eukaryote divide. *Biology Direct* **6**: 35 (2011).
- Lynch M, Richardson AO. The evolution of spliceosomal introns. *Current Opinion in Genetics and Development* **12**: 701-10 (2002).

Velocidad del corte y empalme frente a la traducción

- Cavalier-Smith T. Intron phylogeny: A new hypothesis. *Trends in Genetics* 7: 145-48 (1991).
- Martin W, Koonin EV. Introns and the origin of nucleus-cytosol compartmentalization. *Nature* 440: 41-45 (2006).

Origen de la membrana nuclear, los complejos de poros y el nucléolo

- Mans BJ, Anantharaman V, Aravind L, Koonin EV. Comparative genomics, evolution and origins of the nuclear envelope and nuclear pore complex. *Cell Cycle* 3: 1612-37 (2004).
- Martin W. A briefly argued case that mitochondria and plastids are descendants of endosymbionts, but that the nuclear compartment is not. *Proceedings of the Royal Society B* 266: 1387-95 (1999).
- Martin W. Archaeobacteria (Archaea) and the origin of the eukaryotic nucleus. *Current Opinion in Microbiology* 8: 630-37 (2005).
- McInerney JO, Martin WF, Koonin EV, Allen JF, Galperin MY, Lane N, Archibald JM, Embley TM. Planctomycetes and eukaryotes: A case of analogy not homology. *BioEssays* 33: 810-17 (2011).
- Mercier R, Kawai Y, Errington J. Excess membrane synthesis drives a primitive mode of cell proliferation. *Cell* 152: 997-1007 (2013).
- Staub E, Fizev P, Rosenthal A, Hinemann B. Insights into the evolution of the nucleolus by an analysis of its protein domain repertoire. *BioEssays* 26: 567-81 (2004).

La evolución del sexo

- Bell G. *The Masterpiece of Nature: The Evolution and Genetics of Sexuality*. University of California Press, Berkeley (1982).
- Felsenstein J. The evolutionary advantage of recombination. *Genetics* 78: 737-56 (1974).
- Hamilton WD. Sex versus non-sex versus parasite. *Oikos* 35: 282-90 (1980).
- Lane N. Why sex is worth losing your head for. *New Scientist* 2712: 40-43 (2009).
- Otto SP, Barton N. Selection for recombination in small populations. *Evolution* 55: 1921-31 (2001).
- Partridge L, Hurst LD. Sex and conflict. *Science* 281: 2003-08 (1998).
- Ridley M. *The Red Queen: Sex and the Evolution of Human Nature*. Penguin, Londres (1994).

Ridley M. *Mendel's Demon: Gene Justice and the Complexity of Life*. Weidenfeld and Nicholson, Londres (2000).

Posibles orígenes de la fusión celular y de la segregación cromosómica

Blackstone NW, Green DR. The evolution of a mechanism of cell suicide. *BioEssays* **21**: 84-88 (1999).

Ebersbach G, Gerdes K. Plasmid segregation mechanisms. *Annual Review Genetics* **39**: 453-79 (2005).

Errington J. L-form bacteria, cell walls and the origins of life. *Open Biology* **3**: 120143 (2013).

Dos sexos

Fisher RA. *The Genetical Theory of Natural Selection*. Clarendon Press, Oxford (1930).

Hoekstra RF. On the asymmetry of sex – evolution of mating types in isogamous populations. *Journal of Theoretical Biology* **98**: 427-51 (1982).

Hurst LD, Hamilton WD. Cytoplasmic fusion and the nature of sexes. *Proceedings of the Royal Society B* **247**: 189-94 (1992).

Hutson V, Law R. Four steps to two sexes. *Proceedings Royal Society B* **253**: 43-51 (1993).

Parker GA, Smith VGF, Baker RR. The origin and evolution of gamete dimorphism and the male-female phenomenon. *Journal of Theoretical Biology* **36**: 529-53 (1972).

Herencia uniparental de las mitocondrias

Birky CW. Uniparental inheritance of mitochondrial and chloroplast genes – mechanisms and evolution. *Proceedings National Academy Sciences USA* **92**: 11331-38 (1995).

Cosmides LM, Tooby J. Cytoplasmic inheritance and intragenomic conflict. *Journal of Theoretical Biology* **89**: 83-129 (1981).

Hadjivasiliou Z, Lane N, Seymour R, Pomiankowski A. Dynamics of mitochondrial inheritance in the evolution of binary mating types and two sexes. *Proceedings Royal Society B* **280**: 20131920 (2013).

Hadjivasiliou Z, Pomiankowski A, Seymour R, Lane N. Selection for mitonuclear co-adaptation could favour the evolution of two sexes. *Proceedings Royal Society B* **279**: 1865-72 (2012).

Lane N. *Power, Sex, Suicide: Mitochondria and the Meaning of Life*. Oxford University Press, Oxford (2005).

Tasas de mutación mitocondrial en animales, plantas y metazoos basales

Galtier N. The intriguing evolutionary dynamics of plant mitochondrial DNA. *BMC Biology* **9**: 61 (2011).

Huang D, Meier R, Todd PA, Chou LM. Slow mitochondrial *COI* sequence evolution at the base of the metazoan tree and its implications for DNA barcoding. *Journal of Molecular Evolution* **66**: 167-74 (2008).

Lane N. On the origin of barcodes. *Nature* **462**: 272-74 (2009).

Linnane AW, Ozawa T, Marzuki S, Tanaka M. Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases. *Lancet* **333**: 642-45 (1989).

Pesole G, Gissi C, De Chirico A, Saccone C. Nucleotide substitution rate of mammalian mitochondrial genomes. *Journal of Molecular Evolution* **48**: 427-34 (1999).

Origen de la distinción entre línea germinal y soma

Allen JF. Separate sexes and the mitochondrial theory of ageing. *Journal of Theoretical Biology* **180**: 135-40 (1996).

Allen JF, de Paula WBM. Mitochondrial genome function and maternal inheritance. *Biochemical Society Transactions* **41**: 1298-1304 (2013).

Buss L. *The Evolution of Individuality*. Princeton University Press, Princeton (1987).

Clark WR. *Sex and the Origins of Death*. Oxford University Press, Nueva York (1997).

Radzvilavicius AL, Hadjivasiliou Z, Pomiankowski A, Lane N. Mitochondrial variation drives the evolution of sexes and the germline-soma distinction. Original en preparación (2015).

La cadena respiratoria en mosaico

- Allen JF. The function of genomes in bioenergetic organelles. *Philosophical Transactions Royal Society B* **358**: 19-37 (2003).
- Lane N. The costs of breathing. *Science* **334**: 184-85 (2011).
- Moser CC, Page CC, Dutton PL. Darwin at the molecular scale: selection and variance in electron tunnelling proteins including cytochrome c oxidase. *Philosophical Transactions Royal Society B* **361**: 1295-1305 (2006).
- Schatz G, Mason TL. The biosynthesis of mitochondrial proteins. *Annual Review Biochemistry* **43**: 51-87 (1974).
- Vinothkumar KR, Zhu J, Hirst J. Architecture of the mammalian respiratory complex I. *Nature* **515**: 80-84 (2014).

Colapso híbrido, cíbridos y el origen de las especies

- Barrientos A, Kenyon L, Moraes CT. Human xenomitochondrial cybrids. Cellular models of mitochondrial complex I deficiency. *Journal of Biological Chemistry* **273**: 14210-17 (1998).
- Blier PU, Dufresne F, Burton RS. Natural selection and the evolution of mtDNA-encoded peptides: evidence for intergenomic co-adaptation. *Trends in Genetics* **17**: 400-406 (2001).
- Burton RS, Barreto FS. A disproportionate role for mtDNA in Dobzhansky-Muller incompatibilities? *Molecular Ecology* **21**: 494257 (2012).
- Burton RS, Ellison CK, Harrison JS. The sorry state of F2 hybrids: consequences of rapid mitochondrial DNA evolution in allopatric populations. *American Naturalist* **168** Supplement 6: S14-24 (2006).
- Gershoni M, Templeton AR, Mishmar D. Mitochondrial biogenesis as a major motive force of speciation. *Bioessays* **31**: 642-50 (2009).
- Lane N. On the origin of barcodes. *Nature* **462**: 272-74 (2009).

Control mitocondrial de la apoptosis

- Hengartner MO. Death cycle and Swiss army knives. *Nature* **391**: 44142 (1998).
- Koonin EV, Aravind L. Origin and evolution of eukaryotic apoptosis: the bacterial connection. *Cell Death and Differentiation* **9**: 394-404 (2002).
- Lane N. Origins of death. *Nature* **453**: 583-85 (2008).
- Zamzami N, Kroemer G. The mitochondrion in apoptosis: how Pandora's Box opens. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* **2**: 6771 (2001).

Evolución rápida de los genes mitocondriales animales y adaptación ambiental

- Bazin E, Glémin S, Galtier N. Population size does not influence mitochondrial genetic diversity in animals. *Science* **312**: 570-72 (2006).
- Lane N. On the origin of barcodes. *Nature* **462**: 272-74 (2009).
- Nabholz B, Glémin S, Galtier N. The erratic mitochondrial clock: variations of mutation rate, not population size, affect mtDNA diversity across birds and mammals. *BMC Evolutionary Biology* **9**: 54 (2009).
- Wallace DC. Bioenergetics in human evolution and disease: implications for the origins of biological complexity and the missing genetic variation of common diseases. *Philosophical Transactions Royal Society B* **368**: 20120267 (2013).

Selección de la línea germinal en el DNA mitocondrial

- Fan W, Waymire KG, Narula N, *et al.* A mouse model of mitochondrial disease reveals germline selection against severe mtDNA mutations. *Science* **319**: 958-62 (2008).
- Stewart JB, Freyer C, Elson JL, Wredenberg A, Cansu Z, Trifunovic A, Larsson N-G. Strong purifying selection in transmission of mammalian mitochondrial DNA. *PLoS Biology* **6**: e10 (2008).

Regla de Haldane

- Coyne JA, Orr HA. *Speciation*. Sinauer, Sunderland MA (2004). Haldane JBS. Sex ratio and unisexual sterility in hybrid animals. *Journal of Genetics* **12**: 101-109 (1922).
- Johnson NA. Haldane's rule: the heterogametic sex. *Nature Education* **1**: 58 (2008).

Mitocondrias y tasa metabólica en la determinación del sexo

- Bogani D, Siggers P, Brixet R *et al.* Loss of mitogen-activated protein kinase kinase kinase 4 (MAP3K4) reveals a requirement for MAPK signalling in mouse sex determination. *PLoS Biology* **7**: e1000196 (2009).
- Mittwoch U. The elusive action of sex-determining genes: mitochondria to the rescue? *Journal of Theoretical Biology* **228**: 359-65 (2004).
- Mittwoch U. Sex determination. *EMBO Reports* **14**: 588-92 (2013).

Temperatura y tasa metabólica

Clarke A, Pörtner H-A. Temperature, metabolic power and the evolution of endothermy. *Biological Reviews* **85**: 703-27 (2010).

Enfermedades mitocondriales

Lane N. Powerhouse of disease. *Nature* **440**: 600-602 (2006).

Schon EA, DiMauro S, Hirano M. Human mitochondrial DNA: roles of inherited and somatic mutations. *Nature Reviews Genetics* **13**: 878-90 (2012).

Wallace DC. A mitochondrial bioenergetic etiology of disease. *Journal of Clinical Investigation* **123**: 1405-12 (2013).

Zeviani M, Carelli V. Mitochondrial disorders. *Current Opinion in Neurology* **20**: 564-71 (2007).

Esterilidad citoplasmática masculina

Chen L, Liu YG. Male sterility and fertility restoration in crops. *Annual Review Plant Biology* **65**: 579-606 (2014).

Innocenti P, Morrow EH, Dowling DK. Experimental evidence supports a sex-specific selective sieve in mitochondrial genome evolution. *Science* **332**: 845-48 (2011).

Sabar M, Gagliardi D, Balk J, Leaver CJ. ORFB is a subunit of F_1F_0 ATP synthase: insight into the basis of cytoplasmic male sterility in sunflower. *EMBO Reports* **4**: 381-86 (2003).

La regla de Haldane en las aves

Hill GE, Johnson JD. The mitonuclear compatibility hypothesis of sexual selection. *Proceedings Royal Society B* **280**: 20131314 (2013).

Mittwoch U. Phenotypic manifestations during the development of the dominant and default gonads in mammals and birds. *Journal of Experimental Zoology* **281**: 66-71 (1998).

Requerimientos para el vuelo

Suarez RK. Oxygen and the upper limits to animal design and performance. *Journal of Experimental Biology* **201**: 1065-72 (1998).

El umbral apoptótico de la muerte

Lane N. The costs of breathing. *Science* **334**: 184-85 (2011).

Lane N. Bioenergetic constraints on the evolution of complex life. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. doi: 10.1101/cshperspect.a015982 (2014).

Incidencia de aborto espontáneo temprano y oculto en humanos

Van Blerkom J, Davis PW, Lee J. ATP content of human oocytes and developmental potential and outcome after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Human Reproduction* **10**: 415-24 (1995).

Zinaman MJ, O'Connor J, Clegg ED, Selevan SG, Brown CC. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertility and Sterility* **65**: 503-509 (1996).

Teoría de radicales libres del envejecimiento

Barja G. Updating the mitochondrial free-radical theory of aging: an integrated view, key aspects, and confounding concepts. *Antioxidants and Redox Signalling* **19**: 1420-45 (2013).

Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO. Oxygen poisoning and X irradiation: a mechanism in common. *Science* **119**: 623-26 (1954).

Harmann D. Aging – a theory based on free-radical and radiation chemistry. *Journal of Gerontology* **11**: 298-300 (1956).

Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochemical Journal* **417**: 1-13 (2009).

Problemas con la teoría de radicales libres del envejecimiento

Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews* doi: 10.1002/14651858.CD007176 (2008).

Gnaiger E, Mendez G, Hand SC. High phosphorylation efficiency and depression of uncoupled respiration in mitochondria under hypoxia. *Proceedings National Academy Sciences* **97**: 11080-85 (2000).

Gutteridge JMC, Halliwell B. Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. *Biochemical Biophysical Research Communications* **393**: 561-64

(2010).

Moyer MW. The myth of antioxidants. *Scientific American* **308**: 62-67 (2013). [Hay traducción española: El mito de los antioxidantes. *Investigación y ciencia* **439**: 62-67 (2013).]

Señalización de radicales libres en el envejecimiento

Lane N. Mitonuclear match: optimizing fitness and fertility over generations drives ageing within generations. *BioEssays* **33**: 860-69 (2011).

Moreno-Loshuertos R, Acín-Pérez R, Fernández-Silva P, Movilla N, Pérez-Martos A, de Córdoba SR, Gallardo ME, Enríquez JA. Differences in reactive oxygen species production explain the phenotypes associated with common mouse mitochondrial DNA variants. *Nature Genetics* **38**: 1261-68 (2006).

Sobek S, Rosa ID, Pommier Y *et al.* Negative regulation of mitochondrial transcription by mitochondrial topoisomerase I. *Nucleic Acids Research* **41**: 9848-57 (2013).

Radicales libres en relación a la teoría de la tasa de vida

Barja G. Mitochondrial oxygen consumption and reactive oxygen species production are independently modulated: implications for aging studies. *Rejuvenation Research* **10**: 215-24 (2007).

Boveris A, Chance B. Mitochondrial generation of hydrogen peroxide – general properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochemical Journal* **134**: 707-16 (1973).

Pearl R. *The Rate of Living. Being an Account of some Experimental Studies on the Biology of Life Duration*. University of London Press, Londres (1928).

Radicales libres y las enfermedades de la vejez

Desler C, Marcker ML, Singh KK, Rasmussen LJ. The importance of mitochondrial DNA in aging and cancer. *Journal of Aging Research* **2011**: 407536 (2011).

Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 4.^a ed. Oxford University Press, Oxford (2007).

He Y, Wu J, Dressman DC *et al.* Heteroplasmic mitochondrial DNA mutations in normal and tumour cells. *Nature* **464**: 610-14 (2010).

- Lagouge M, Larsson N-G. The role of mitochondrial DNA mutations and free radicals in disease and ageing. *Journal of Internal Medicine* **273**: 529-43 (2013).
- Lane N. A unifying view of aging and disease: the double agent theory. *Journal of Theoretical Biology* **225**: 531-40 (2003).
- Moncada S, Higgs AE, Colombo SL. Fulfilling the metabolic requirements for cell proliferation. *Biochemical Journal* **446**: 1-7 (2012).

Capacidad aeróbica y duración de la vida

- Bennett AF, Ruben JA. Endothermy and activity in vertebrates. *Science* **206**: 649-654 (1979).
- Bramble DM, Lieberman DE. Endurance running and the evolution of *Homo*. *Nature* **432**: 345-52 (2004).
- Koch LG Kemi OJ, Qi N *et al*. Intrinsic aerobic capacity sets a divide for aging and longevity. *Circulation Research* **109**: 1162-72 (2011).
- Wisløff U, Najjar SM, Ellingsen O *et al*. Cardiovascular risk factors emerge after artificial selection for low aerobic capacity. *Science* **307**: 418-420 (2005).

Epílogo

DESDE LAS PROFUNDIDADES

¿Procariota o eucariota?

- Wujek DE. Intracellular bacteria in the blue-green-alga *Pleurocapsa minor*. *Transactions American Microscopical Society* **98**: 143-45 (1979).
- Yamaguchi M, Mori Y, Kozuka Y *et al*. Prokaryote or eukaryote? A unique organism from the deep sea. *Journal of Electron Microscopy* **61**: 423-31 (2012).

Lista y créditos de las ilustraciones



Figura 1: Un árbol de la vida que muestra el origen quimérico de las células complejas. Reproducido con permiso de: Martin W. Mosaic bacterial chromosomes: a challenge en route to a tree of genomes. *BioEssays* 21: 99-104 (1999).

Figura 2: Un cronograma de la vida.

Figura 3: La complejidad de los eucariotas. Reproducido con permiso de: A) Fawcett D. *The Cell*. WB Saunders, Filadelfia (1981); B) cortesía de Mark Farmer, Universidad de Georgia; C) cortesía de Biomedicine Scientific Facilities, Universidad de Newcastle; D) cortesía de Peter Letcher, Universidad de Alabama.

Figura 4: Los arquezoos, el mítico (pero falso) eslabón perdido. Reproducido con permiso de: A) Katz LA. Changing perspectives on the origin of eukaryotes. *Trends in Ecology and Evolution* 13: 493-497 (1998). B) Adam RD, Biology of *Giardia lamblia*. *Clinical Reviews in Microbiology* 14: 447-75 (2001).

Figura 5: Los «supergrupos» de eucariotas. Reproducido con permiso de: Koonin EV. The incredible expanding ancestor of eukaryotes. *Cell* 140: 606-608 (2010).

Figura 6: El agujero negro en el meollo de la biología. Fotomicrografía reproducida con permiso de: Soh EY, Shin HJ, Im K. The protective effects of monoclonal antibodies in mice from *Naegleria fowleri* infection. *Korean Journal of Parasitology*. 30: 113-123 (1992).

Figura 7: Estructura de una membrana lipídica. Reproducido con permiso de: Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 175: 720-31 (1972).

Figura 8: Complejo I de la cadena respiratoria. Reproducido con permisos de: A) Sazanov LA, Hinchliffe P. Structure of the hydrophilic domain of respiratory complex I from *Thermus thermophilus*. *Science* 311: 1430-1436 (2006). B) Baradaran R, Berrisford JM, Minhas GS, Sazanov LA.

Crystal structure of the entire respiratory complex I. *Nature* 494: 443-48 (2013). C). Vinothkumar KR, Zhu J, Hirst J. Architecture of mammalian respiratory complex I. *Nature* 515: 80-84 (2014).

Figura 9: Cómo funcionan las mitocondrias. Fotomicrografía reproducida con permiso de: Fawcett D. *The Cell*. WB Saunders, Filadelfia (1981).

Figura 10: Estructura de la ATP sintasa. Reproducido con permiso de: David S Goodsell. *The Machinery of Life*. Springer, Nueva York (2009).

Figura 11: Minerales de hierro-azufre y grupos de hierro-azufre. Modificado con permiso de: Russell MJ, Martin W. The rocky roots of the acetyl CoA pathway. *Trends in Biochemical Sciences* 29: 358063 (2004).

Figura 12: Fumarolas hidrotermales del mar profundo. Fotografías reproducidas con permiso de Deborah S Kelley y la Oceanography Society; de *Oceanography* 18 septiembre 2005.

Figura 13: Concentración extrema de sustancias orgánicas por termoforesis. Reproducido con permiso de: A-C) Baaske P, Weinert FM, Duhr S, *et al*. Extreme accumulation of nucleotides in simulated hydrothermal pore systems. *Proceedings National Academy Sciences USA* 104: 9346-9351 (2007). D) Herschy B, Whicher A, Camprubi E, Watson C, Dartnell L, Ward J, Evans JRG, Lane N. An origin-of-life reactor to simulate alkaline hydrothermal vents. *Journal of Molecular Evolution* 79: 213-27 (2014).

Figura 14: Cómo fabricar sustancias orgánicas a partir de H₂ y CO₂. Reproducido con permiso de: Herschy B, Whicher A, Camprubi E, Watson C, Dartnell L, Ward J, Evans JRG, Lane N. An origin-of-life reactor to simulate alkaline hydrothermal vents. *Journal of Molecular Evolution* 79: 213-27 (2014).

Figura 15: El famoso (pero engañoso) árbol de la vida con tres reinos. Modificado con permiso de: Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya. *Proceedings National Academy Sciences USA* 87: 4576-4579 (1990).

Figura 16: El «asombroso árbol que desaparece». Reproducido con permiso de: Sousa FL, Thiergart T, Landan G, Nelson-Sathi S, Pereira IAC, Allen JF, Lane N, Martin WF. Early bioenergetic evolution. *Philosophical Transactions Royal Society B* 368: 20130088 (2013).

Figura 17: Una célula que recibe energía de un gradiente natural de protones. Modificado con permiso de: Sojo V, Pomiankowski A, Lane N. A bioenergetic basis for membrane divergence in archaea and bacteria. *PLOS Biology* 12(8): e1001926 (2014).

Figura 18: Generando energía mediante la producción de metano.

Figura 19: El origen de las bacterias y los arqueos. Modificado con permiso de: Sojo V, Pomiankowski A, Lane N. A bioenergetic basis for membrane divergence in archaea and bacteria. *PLOS Biology* 12(8): e1001926 (2014).

Figura 20: Posible evolución del bombeo activo.

Figura 21: El notable quimerismo de los eucariotas. Reproducido con permiso de: Thiergart T, Landan G, Schrenk M, Dagan T, Martin WF. An evolutionary network of genes present in the eukaryote common ancestor polls genomes on eukaryotic and mitochondrial origin. *Genome Biology and Evolution* 4: 466-485 (2012).

Figura 22: Dos reinos primarios de vida, no tres. Reproducido con permiso de: Williams TA, Foster PG, Cox CJ, Embley TM. An archaeal origin of eukaryotes supports only two primary domains of life. *Nature* 504: 231-236 (2013).

Figura 23: Bacterias gigantes con «poliploidía extrema». A) y B) Reproducido con permiso de Esther Angert, Universidad de Cornell; C) y D) por cortesía de Heide Schulz-Vogt, Instituto Leibnitz para la Investigación del Mar Báltico, Rostock. En: Lane N, Martin W. The energetics of genome complexity. *Nature* 467: 929-934 (2010); y Schulz HN. The genus *Thiomargarita*. *Prokaryotes* 6: 1156-1163 (2006).

Figura 24: Energía por gen en las bacterias y los eucariotas. Datos originales de Lane N, Martin W. The energetics of genome complexity. *Nature* 467: 929-934 (2010); Modificado en Lane N. Bioenergetic constraints on the evolution of complex life. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* doi: 10.1101/cshperspect.a015982 CSHP (2014).

Figura 25: Bacterias que viven en el interior de otras bacterias. Reproducido con permiso de: (Arriba) Wujek DE. Intracellular bacteria in the blue-green-alga *Pleurocapsa minor*. *Transactions of the American Microscopical Society* 98: 143-145 (1979). (Abajo) Gatehouse LN, Sutherland P, Forgie SA, Kaji R, Christellera JT. Molecular and histological characterization of primary (*beta-proteobacteria*) and secondary (*gamma-proteobacteria*) endosymbionts of three mealybug species. *Applied Environmental Microbiology* 78: 1187 (2012).

Figura 26: Poros nucleares. Reproducido con permiso de: Fawcett D. *The Cell*. WB Saunders, Filadelfia (1981).

Figura 27: Intrones móviles de autoempalme y el espliceosoma. Modificado con permiso de: Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. *Molecular Biology of*

the Cell. 4.^a ed. Garland Science, Nueva York (2002).

Figura 28: Sexo y recombinación en los eucariotas.

Figura 29: La «pérdida» de los beneficios de la eficacia en la herencia mitocondrial. Reproducido con permiso de: Hadjivasiliou Z, Lane N, Seymour R, Pomiankowski A. Dynamics of mitochondrial inheritance in the evolution of binary mating types and two sexes. *Proceedings Royal Society B* 280: 20131920 (2013).

Figura 30: La segregación aleatoria aumenta la varianza entre células.

Figura 31: La cadena respiratoria en mosaico. Reproducido con permiso de: Schindeldecker M, Stark M, Behl C, Moosmann B. Differential cysteine depletion in respiratory chain complexes enables the distinction of longevity from aerobicity. *Mechanisms of Ageing and Development* 132: 171-197 (2011).

Figura 32: Las mitocondrias en la muerte celular.

Figura 33: El destino depende de la capacidad de satisfacer la demanda.

Figura 34: El umbral de la muerte. De: Lane N. Bioenergetic constraints on the evolution of complex life. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* doi: 10.1101/cshperspect.a015982 CSHP (2014).

Figura 35: Los antioxidantes pueden ser peligrosos. Basada en datos de: Moreno-Loshuertos R, Acín-Pérez R, Fernández-Silva P, Movilla N, Pérez-Martos A, Rodríguez de Córdoba S, Gallardo ME, Enríquez JA. Differences in reactive oxygen species production explain the phenotypes associated with common mouse mitochondrial DNA variants. *Nature Genetics* 38: 1261-1268 (2006).

Figura 36: Por qué descansar es malo para nosotros.

Figura 37: Un microorganismo único procedente del mar profundo. Reproducido con permiso de: Yamaguchi M, Mori Y, Kozuka Y, *et al.* Prokaryote or eukaryote? A unique organism from the deep sea. *Journal of Electron Microscopy* 61: 423-31 (2012).



NICK LANE (Londres, Reino Unido, 1967) es Profesor de Bioquímica Evolutiva en el Departamento de Genética, Evolución y Ambiente en el University College de Londres.

El Profesor Lane investiga la forma en que el flujo de la energía ha conformado la evolución a lo largo de 4 mil millones de años, empleando una combinación de trabajo teórico y experimental con el fin de arrojar luz sobre el origen de la vida, la evolución de las células complejas y la aparición de fenómenos peculiares tales como el sexo. Fue miembro fundacional del UCL Consortium for Mitochondrial Research, y es codirector del UCL Centre for Life's Origin and Evolution (CLOE). Recibió en 2009 el UCL Provost's Venture Research Prize, en 2011 el BMC Research Award for Genetics, Genomics, Bioinformatics and Evolution, en 2015 el Biochemical Society Award por sus extraordinarias contribuciones a la biofísica molecular, y en 2016 el Royal Society Michael Faraday Prize and Lecture, el principal premio que el Reino Unido otorga a la excelencia en la divulgación científica.

Nick Lane es autor de cinco famosos ensayos sobre la bioquímica evolutiva, que han vendido más de 150,000 copias en todo el mundo, y se han traducido a 25 idiomas.

Notas

[¹] Uno de los hitos de la revolución hippy, en San Francisco. (*N. del t.*) <<

[2] En el sentido de que pagó las consecuencias de su investigación pionera. Así lo calificaba una de sus biógrafas, Virginia Morell. (*N. del t.*) <<

[3] Dominio o ámbito parecen términos menos contundentes que reino, que también se ha utilizado; aquí se emplearán indistintamente. (*N. del t.*) <<

[4] Referencia al título de la novela *Brave New World*, de Aldous Huxley, cuya versión española es *Un mundo feliz*. (N. del t.) <<

^[1] *Search for Extraterrestrial Intelligence. (N. del t.) <<*

[2] Hay versión española: *¿Qué es la vida?* (Barcelona, Tusquets, 2007). (*N. del t.*) <<

[3] Literalmente, «en silicio», es decir, en un ordenador o mediante simulación informática. (*N. del t.*) <<

[4] Hay una ruidosa disputa acerca de si todo este DNA no codificador sirve para algún propósito útil. Algunos dicen que sí, y que el término «DNA trasto» debería abandonarse. Otros plantean la «prueba de la cebolla»: si la mayor parte del DNA no codificador sirve realmente para una finalidad útil, ¿por qué una cebolla necesita cinco veces más de este que un ser humano? Según mi opinión, es prematuro abandonar el término. Trasto no es lo mismo que basura. La basura se tira inmediatamente; los trastos se guardan en el garaje, con la esperanza de que un día resulten ser útiles. (*N. del a.*) [A pesar de la distinción que el autor hace entre *junk* y *garbage*, en español el término «DNA basura» está muy arraigado, y será difícil cambiarlo por «DNA trasto» (o cachivache), que serían los adjetivos adecuados. (*N. del t.*)] <<

[5] Existe asimismo un tercer isótopo, inestable, el carbono-14, que es radiactivo, y que se descompone con una vida media de 5.570 años. Se suele usar para datar artefactos humanos, pero no es útil para períodos geológicos, y por tanto no es relevante para nuestro presente relato. <<

[6] Este metano fue producido por bacterias metanógenas, o más específicamente arqueos, que si hay que creer las rúbricas de los isótopos de carbono (los metanógenos producen una señal particularmente fuerte), prosperaban antes de 3.400 millones de años atrás. Tal como se indicó anteriormente, el metano no era un constituyente importante de la atmosfera primordial de la Tierra. <<

[7] Durante la mayor parte de este capítulo me referiré sólo a las bacterias en aras de la simplicidad, aunque quiero decir procariotas, que incluyen bacterias y arqueos, tal como se comentó en la Introducción. Volveremos a la importancia de los arqueos hacia el final del capítulo. <<

[8] Esto no es estrictamente cierto. La respiración aerobia produce casi un orden de magnitud más de energía utilizable que la fermentación, pero la fermentación no es en absoluto, técnicamente, una forma de respiración. La verdadera respiración anaerobia utiliza sustancias diferentes del oxígeno, como el nitrato, como aceptor de electrones, y estas proporcionan casi tanta energía como el propio oxígeno. Pero estos oxidantes sólo pueden acumularse a niveles adecuados para la respiración en un mundo aerobio, pues su formación depende del oxígeno. De modo que incluso si los animales acuáticos pudieran respirar utilizando nitrato en lugar de oxígeno, sólo podrían hacerlo en un mundo oxigenado. <<

[9] De Ediacara, colinas cerca de Adelaida, Australia. (*N. del t.*) <<

[10] Fecha de la batalla de Hastings y de la invasión normanda de Inglaterra.
(*N. del t.*) <<

[11] El lector interesado puede consultar, entre otros textos, *La vida maravillosa. Burgess Shale y la naturaleza de la historia*, de S. J. Gould (Barcelona, Crítica, 1991). (N. del t.) <<

[12] Multicelular/multicelularidad, pluricelular/pluricelularidad, son términos equivalentes, y se usan indistintamente en la versión española. (*N. del t.*) <<

[13] La idea de la endotermia en las plantas puede parecer sorprendente, pero se conoce en muchas flores distintas, lo que probablemente ayuda a atraer a polinizadores al facilitar la liberación de sustancias químicas atractivas; puede proporcionar asimismo una «recompensa de calor» para insectos polinizadores, promover el desarrollo de la flor y proteger contra las bajas temperaturas. Algunas plantas, como el loto sagrado (*Nelumbo nucifera*), son incluso capaces de termorregulación, al sentir los cambios en la temperatura ambiente y regular la producción de calor celular para mantener la temperatura de los tejidos dentro de un estrecho margen. <<

[14] Personaje de varias de las novelas de ciencia ficción de Douglas Adams.
(*N. del t.*) <<

[15] Todos estos términos están muy cargados de antecedentes intelectuales y emocionales, acumulados a lo largo de décadas. En cualquier caso, los términos arqueobacterias y arqueos son técnicamente incorrectos, pues el dominio no es más antiguo que las bacterias. Prefiero emplear los términos arqueos y bacterias, en parte porque ponen énfasis en las diferencias sorprendentemente fundamentales entre los dos dominios, y en parte porque son más simples. <<

[16] De *Hamlet*, de W. Shakespeare, en la escena primera del acto tercero. (*N. del t.*) <<

[17] ¿*Qué es la vida?* y ¿*Qué es vivir?*, respectivamente. (N. del t.) <<

[1] Desde luego, también necesitan minerales como el nitrato y el fosfato. Muchas cianobacterias (los precursores bacterianos de los orgánulos fotosintéticos de las plantas, los cloroplastos) pueden fijar nitrógeno, es decir, pueden convertir el gas nitrógeno (N_2), relativamente inerte, del aire en amonio, la forma más activa y utilizable. Las plantas han perdido esta capacidad, y se basan en la generosidad del ambiente, a veces en la forma de bacterias simbióticas en los nódulos de las raíces de las plantas leguminosas, que les proporcionan nitrógeno activo. Sin esta maquinaria bioquímica ajena, las plantas, como los virus, no podrían crecer ni reproducirse. ¡Parásitas! <<

[2] Algo parecido ocurre cuando se forma una estrella: aquí, la fuerza física de la gravitación que actúa entre la materia compensa la pérdida local de desorden, pero la enorme liberación de calor producido por la fusión nuclear aumenta el desorden en otras partes del sistema solar y del universo. <<

[3] Del filme del mismo título y personaje de las novelas y filmes de *Harry Potter*, respectivamente. (N. del t.) <<

[4] Un ejemplo más humano es el *Vasa*, un formidable buque de guerra sueco del siglo XVII que se hundió en la bahía frente a Estocolmo en su viaje inaugural en 1628, y que fue recuperado en 1961. Se había conservado maravillosamente bien debido a que la ciudad de Estocolmo, en rápido crecimiento, vertía sus aguas negras en la cuenca marina. Literalmente, se conservaba en mierda: el sulfuro de hidrógeno, el gas de las cloacas, impedía que el oxígeno atacara las bellísimas tallas de madera del buque. Desde que se extrajo el *Vasa* del agua, ha supuesto una lucha constante mantenerlo intacto.

<<

[5] Este es un aspecto interesante en términos de la evolución de la endotermia, o sangre caliente. Aunque no hay una conexión necesaria entre la mayor pérdida de calor de los endotermos y una mayor complejidad, no obstante es verdad que una mayor complejidad ha de pagarse en último término mediante una mayor pérdida de calor. Así, los endotermos podrían alcanzar en principio (aunque en realidad no lo hagan) una mayor complejidad que los ectotermos. Quizá el complejo cerebro de algunas aves y mamíferos sea un buen ejemplo. <<

[6] Trifosfato de adenosina. (*N. del t.*) <<

[7] Flavín mononucleótido. (*N. del t.*) <<

[8] 1 angstrom (Å) es 10^{-10} m, o una diez mil millonésima de metro. Desde el punto de vista técnico, ahora es un término pasado de moda, que generalmente se sustituye por el nanómetro (nm), que es 10^{-9} m, pero todavía es muy útil a la hora de considerar distancias entre proteínas. 14 Å son 1,4 nm. La mayoría de los centros redox de la cadena respiratoria se hallan separados entre 7 y 14 Å, y unos pocos llegan a 18 Å. Decir que se encuentran separados entre 0,7 y 1,4 nm es lo mismo, pero de alguna manera comprime nuestro sentido de este margen. La membrana mitocondrial interna tiene 60 Å de sección. ¡Un profundo océano de lípidos comparado con unos endeble 6 nm! Las unidades condicionan nuestro sentido de la distancia. <<

[9] No sólo ATP. El gradiente de protones es un campo de fuerza multiusos, que se utiliza para impulsar la rotación del flagelo de las bacterias (pero no el de los arqueos) y el transporte activo de moléculas hacia el interior y hacia el exterior de la célula, y que se disipa para generar calor. Es también fundamental para la vida y la muerte de las células mediante muerte celular programada (apoptosis). Ya llegaremos a todo ello. <<

[10] En mi opinión. (*N. del t.*) <<

[11] Tengo el privilegio de que mi despacho se halle en el mismo pasillo que el de Peter Rich, que dirigió el Instituto Glynn después de la jubilación de Peter Mitchell, y finalmente lo incorporó a la UCL como el Laboratorio Glynn de Bioenergética. Rich y su grupo trabajan activamente en los canales de agua dinámicos que conducen a los protones a través del complejo IV (la citocromo oxidasa), el complejo respiratorio final en el que el oxígeno es reducido a agua. <<

[12] Comisión del gobierno británico encargada de velar por el cumplimiento de la legislación sobre estos ámbitos. (*N. del t.*) <<

[13] Esta es una de las desventajas de la fotosíntesis anoxigénica: las células acaban por quedar encerradas en sus propios productos de desecho. Algunas formaciones de hierro bandeado están perforadas por minúsculos agujeros del tamaño de bacterias, que presumiblemente reflejan sólo esto. En contraste, el oxígeno, aunque potencialmente tóxico, es un producto de desecho mucho mejor pues es un gas que simplemente se difunde. <<

[14] ¿Cómo podemos estar seguros de que fue de esta manera, y no que la respiración derivó de la fotosíntesis? Porque la respiración es universal en toda la vida, pero la fotosíntesis se halla restringida a unos pocos grupos de bacterias solamente. Si el último antepasado universal común hubiera sido fotosintético, entonces la mayoría de los grupos de bacterias y *todos* los arqueos tendrían que haber perdido este valioso rasgo. Esto no es parsimonioso, por decir lo menos. <<

[15] Los lípidos se componen de dos partes: un grupo hidrófilo de cabeza y dos o tres «colas» hidrófobas (ácidos grasos en bacterias y eucariotas e isoprenos en arqueos). Estas dos partes permiten que los lípidos formen bicapas, en lugar de gotitas grasas. El grupo de cabeza en arqueos y bacterias es la misma molécula, el glicerol, pero cada uno de ellos emplea la forma de imagen especular opuesta. Esta es una variante interesante del hecho que se suele citar de que toda la vida usa aminoácidos siniestros y azúcares diestros en el DNA. Dicha quiralidad se suele explicar en términos de algún tipo de prejuicio abiótico para un isómero en relación al otro, más que por la selección al nivel de los enzimas biológicos. El hecho de que arqueos y bacterias usen los estereoisómeros opuestos del glicerol demuestra que el azar y la selección desempeñaron probablemente un papel importante. <<

[1] Sobre la base de la química de los cristales de circón y de las rocas más antiguas, ahora se cree que la Tierra primitiva había tenido una atmósfera relativamente neutra, que reflejaba la desgasificación volcánica y que estaba compuesta principalmente de dióxido de carbono, nitrógeno y vapor de agua.
<<

[2] *Gene-jocks*, término coloquial y despectivo para los biólogos moleculares.
(N. del t.) <<

[3] Esta frase inocua, «condiciones primordiales plausibles», oculta realmente una multitud de pecados. En primer lugar, significa simplemente que los compuestos y condiciones utilizados podrían haberse encontrado razonablemente en la Tierra primitiva. Es efectivamente plausible que hubiera algo de cianuro en los océanos hadeanos, y también que las temperaturas pudieran oscilar entre varios cientos de grados (en las fumarolas hidrotermales) y la congelación en la Tierra primitiva. El problema es que las concentraciones realistas de sustancias orgánicas en una sopa son mucho más reducidas que las que se suelen emplear en el laboratorio; y apenas es factible tener a la vez temperaturas calientes y de congelación en un único ambiente. De modo que sí, todas estas condiciones pudieron haber existido en algún lugar del planeta, pero sólo podrían haber accionado la química prebiótica si se considera todo el planeta como una unidad única, implicada en un conjunto coherente de experimentos como si se tratara del laboratorio de un químico sintético. Esto es del todo implausible. <<

[4] Me he referido a la sopa como si estuviera «hecha en la Tierra» por los rayos o la radiación ultravioleta. Una fuente alternativa de sustancias orgánicas es la llegada desde el espacio por panspermia química. No hay duda de que las moléculas orgánicas son abundantes en el espacio y en los asteroides; y, ciertamente, hubo una llegada de sustancias orgánicas a la Tierra en meteoritos. Pero, una vez aquí, dichas sustancias orgánicas debieron disolverse en el océano, en el mejor de los casos abasteciendo una sopa primordial. Esto significa que la panspermia química no es una respuesta al origen de la vida: adolece de los mismos problemas intratables que la sopa. La llegada de células enteras, como defendían Fred Hoyle, Francis Crick y otros, no es tampoco una solución: simplemente traslada el problema a otro lugar. Quizá nunca podremos decir exactamente cómo se originó la vida sobre la Tierra, pero podemos explorar los principios que deben regir la aparición de células vivas aquí o en cualquier otro lugar. La panspermia no consigue en absoluto abordar dichos principios, y por ello es irrelevante. <<

[5] Esta es una llamada a la navaja de Occam, la base filosófica de toda la ciencia: suponer el caso más simple posible. Dicha respuesta puede resultar no ser la correcta, pero no debemos recurrir a razonamientos más complejos a menos que se demuestre que es necesario. Quizá al final podríamos necesitar invocar maquinaciones celestiales para explicar el origen de la replicación, cuando todas las demás posibilidades se hubieran refutado (aunque lo dudo); pero hasta entonces no debemos multiplicar las causas. Esto es simplemente una manera de abordar un problema; pero el notable éxito de la ciencia demuestra que es un enfoque muy efectivo. <<

[6] Un ejemplo familiar es el contenido en alcohol del vino, que no puede subir por encima del 15 % únicamente con la fermentación alcohólica. A medida que el alcohol aumenta, bloquea la reacción hacia delante (fermentación), lo que impide la formación de más alcohol. A menos que el alcohol se elimine, la fermentación se detiene: el vino ha alcanzado el equilibrio termodinámico (se ha convertido en sopa). Los licores como el brandy se producen destilando vino, y por lo tanto concentrando todavía más el alcohol; creo que somos la única forma de vida que ha perfeccionado la destilación. <<

[7] No quiero decir realmente proteínas, sino polipéptidos. La secuencia de aminoácidos en una proteína es especificada por un gen, en el DNA. Un polipéptido es una sarta de aminoácidos unidos entre sí por el mismo tipo de enlace, pero por lo general es mucho más corto (quizá sólo unos cuantos aminoácidos) y su secuencia no necesita ser especificada por un gen. Polipéptidos cortos se formarán espontáneamente a partir de aminoácidos, en presencia de un agente químico «deshidratante» como el pirofosfato o el acetil fosfato, que son precursores abióticos plausibles del ATP. <<

[8] *Grand Prismatic Spring. (N. del t.) <<*

^[9] De *El Señor de los Anillos*. (N. del t.) <<

[10] Wächtershäuser transformó las percepciones acerca del origen de la vida. Rechazó la sopa primordial en términos nada inciertos, iniciando con ello una prolongada y agria discusión en las revistas con Stanley Miller. He aquí uno de los exabruptos de Wächtershäuser, para quienquiera que piense que la ciencia es de alguna manera desapasionada: «La teoría del caldo prebiótico ha recibido críticas devastadoras por ser paradójica desde el punto de vista lógico, incompatible con la termodinámica, implausible desde los puntos de vista químico y geoquímico, discontinua con la biología y la bioquímica, y refutada experimentalmente». <<

[11] Ciudad Perdida. (*N. del t.*) <<

[12] Lamento decir que ahora esta es asimismo la opinión considerada de Mike Russell. Russell ha intentado obligar al CO_2 a reaccionar con el H_2 para producir formaldehído y metanol, sin conseguirlo, y ya no cree que sea posible. En colaboración con Wolfgang Nitschke, ahora recurre a otras moléculas, notablemente el metano (producido en las fumarolas) y el óxido nítrico (que se puede decir que estaba presente en los océanos primitivos) para impulsar el origen de la vida, mediante un proceso análogo a las bacterias metanotróficas modernas. Bill Martin y yo discrepamos, por razones que no discutiré aquí pero, si el lector está realmente interesado, las encontrará en Sousa *et al.*, que se incluye en la Bibliografía. No se trata de una cuestión trivial, pues depende del estado de oxidación de los océanos primitivos, pero puede probarse experimentalmente. Un avance importante sobre la década anterior, más o menos, es precisamente que hay un grupo creciente de científicos que consideran ahora de manera muy seria la teoría de las fumarolas alcalinas, y ahora formulan hipótesis específicas y claramente comprobables dentro de un marco general similar, y se disponen a ponerlas a prueba experimentalmente. Así es como la ciencia debería funcionar, y no dudo que todos nosotros nos sentiríamos felices si se demostrara que nos equivocamos en los detalles, al tiempo que esperamos (naturalmente) que el armazón general permaneciera robusto. <<

[13] Bueno, si el lector se preocupa... El potencial de reducción se mide en milivolts. Imaginemos un electrodo hecho de magnesio insertado en un matraz de solución de sulfato magnésico. El magnesio tiene una fuerte tendencia a ionizarse, lo que libera más iones Mg^{2+} a la solución, y deja electrones en el electrodo. Esto imparte una carga negativa, que puede cuantificarse en relación a un «electrodo de hidrógeno» estándar. Se trata de un electrodo de platino, inerte, en una atmósfera de hidrógeno, que se inserta en una solución de protones a pH 0 (1 gramo de protones por litro) y a 25 °C. Si el electrodo de magnesio y el estándar de hidrógeno están conectados mediante un cable, los electrones fluirán desde el electrodo de magnesio, negativo, al electrodo de hidrógeno, relativamente positivo (en realidad, es algo menos negativo), para formar gas hidrógeno, al retirar protones del ácido. En realidad, el magnesio posee un potencial de reducción muy negativo (–2,37 volts, para ser exactos) en comparación con el electrodo de hidrógeno estándar. Adviértase que todos estos valores son a pH 0, por cierto. En el texto principal digo que el potencial de reducción del hidrógeno es de –414 mV a pH 7. Ello se debe a que el potencial de reducción se hace más negativo en unos –59 mV por cada unidad de pH de aumento (véase el texto principal). <<

[1] 1 Cor 13, 12, según la versión española de la *Sagrada Biblia*, de E. Nácar y A. Colunga (Madrid, Biblioteca de Autores Cristianos, 1972), que es la que se sigue en esta y otras citas bíblicas en el texto. La versión literal de la Biblia del rey Jaime sería «a través de un cristal, oscuramente». (*N. del t.*) <<

[2] Véase la Introducción. Los ribosomas son las fábricas constructoras de proteínas que se encuentran en todas las células. Estos grandes complejos moleculares tienen dos subunidades importantes (grande y pequeña), que a su vez están compuestas de una mezcla de proteínas y RNA. El «RNA ribosómico de la subunidad pequeña» es lo que Woese secuenció, en parte porque era relativamente fácil de extraer (hay miles de ribosomas en cualquier célula); y en parte porque la síntesis de proteínas es fundamental para la vida, de modo que se conserva universalmente con sólo diferencias triviales entre los humanos y las bacterias de fumarolas hidrotermales. Nunca es fácil sustituir los cimientos de cualquier edificio o disciplina; y, en gran parte por la misma razón, los ribosomas raramente se transfieren entre células. <<

[3] Aquí y en otros lugares del texto, quimera tiene el significado biológico de organismo constituido por células de dos o más genomas distintos, de forma natural o como resultado de manipulación experimental, y no el significado de monstruo mítico con cabeza de león, vientre de cabra y cola de dragón, ni el de objetivo inalcanzable. (*N. del t.*) <<

[4] Recuerde el lector que bacterias y arqueos son los dos grandes dominios de procariotas, que son muy similares en su aspecto morfológico pero que difieren fundamentalmente en aspectos de su bioquímica y su genética. <<

[5] *Last Universal Common Ancestor. (N. del t.) <<*

[6] Por la canción *The rocky road to Dublin*, de The Dubliners. (*N. del t.*) <<

[7] O acetil. (*N. del t.*) <<

[8] Y los mismos elementos inorgánicos siguen dando vida a la química orgánica. En nuestras mitocondrias se encuentran grupos más o menos idénticos de hierro y azufre, más de una docena de ellos en cada cadena respiratoria (véase la figura 8 sólo para el complejo I), lo que significa que hay decenas de miles de ellos en cada mitocondria. Sin ellos, la respiración no podría funcionar y nos moriríamos en cuestión de minutos. <<

[9] Debido a que la escala de pH es logarítmica, 1 unidad de pH representa una diferencia de diez veces en la concentración de protones. Diferencias de tal magnitud en un espacio tan pequeño pueden parecer imposibles, pero de hecho son posibles debido a la naturaleza del flujo de fluido a través de los poros a la escala de micrómetros de diámetro. En estas circunstancias, el flujo puede ser «laminar», con poca turbulencia y mezcla. El tamaño de los poros en las fumarolas hidrotermales alcalinas tiende a combinar el flujo laminar y el turbulento. <<

[10] El hecho de que los enzimas antiguos están optimizados para un contenido bajo en Na^+ y alto en K^+ , dado que las primeras membranas eran permeables a esos iones, sólo puede significar que las células estaban optimizadas para el equilibrio iónico del medio circundante, según el bioenergetista ruso Armen Mulkidjanian. Puesto que los océanos primigenios tenían concentraciones elevadas de Na^+ y bajas de K^+ , Mulkidjanian cree que la vida no pudo haberse iniciado en los océanos. Si él está en lo cierto, entonces yo debo estar equivocado. Mulkidjanian señala los sistemas geotermales terrestres con concentraciones elevadas de K^+ y bajas de Na^+ , aunque estos tienen problemas que les son propios (Mulkidjanian hace que la síntesis orgánica sea impulsada por la fotosíntesis del sulfuro de zinc, que es algo desconocido en la vida real). Pero ¿es realmente imposible que la selección natural optimice las proteínas a lo largo de 4.000 millones de años, o acaso hemos de creer que el equilibrio primordial de iones ya era perfecto para todos y cada uno de los enzimas? Si es posible optimizar la función enzimática, ¿cómo pudo hacerse, dado que las membranas iniciales eran permeables? El uso de antiportadores en los gradientes naturales de protones ofrece una resolución satisfactoria. <<

[11] El lector avisado puede estar preguntándose: ¿por qué las células no bombean simplemente Na^+ ? De hecho, es mejor bombear Na^+ a través de una membrana permeable que bombear H^+ , pero a medida que la membrana se vuelve menos permeable, dicha ventaja se pierde. La razón es esotérica. La energía de que dispone una célula depende de la diferencia de concentración entre los dos lados de la membrana, no de la concentración absoluta de iones. Puesto que la concentración de Na^+ es tan elevada en los océanos, mantener una diferencia equivalente de tres órdenes de magnitud entre el interior y el exterior de la célula requiere bombear mucho más Na^+ que H^+ , lo que socava la ventaja de bombear Na^+ si la membrana es relativamente impermeable a ambos iones. Resulta intrigante que las células que viven en las fumarolas, como metanógenos y acetógenos, a menudo sí que bombean Na^+ . Una posible razón es que las concentraciones elevadas de ácidos orgánicos, como el ácido acético, aumentan la permeabilidad de la membrana al H^+ , haciendo que bombear Na^+ sea más rentable. <<

[12] Para quienes deseen saber más cosas acerca de este curioso proceso de bifurcación de electrones: hay dos reacciones distintas acopladas, de manera que el paso difícil (endergónico) es impulsado por una reacción más favorable (exergónica). De los dos electrones en el H_2 , uno reacciona inmediatamente con un blanco «fácil», obligando al otro a realizar un paso más difícil, la reducción del CO_2 a moléculas orgánicas. La maquinaria proteínica que realiza la bifurcación de electrones contiene muchos grupos de hierro-níquel-azufre. En los metanógenos, estas estructuras esencialmente minerales se dividen en pares de electrones a partir del H_2 , y en último término suministran la mitad de ellos al CO_2 para formar moléculas orgánicas, y la otra mitad a los átomos de azufre (el blanco más «fácil» que impulsa todo el proceso). Los electrones se reúnen finalmente en el metano (CH_4), que es liberado al mundo como desecho, lo que confiere a los metanógenos su nombre. En otras palabras, el proceso de bifurcación de electrones es asombrosamente circular. Los electrones del H_2 se separan por un breve espacio de tiempo, pero al final todos ellos son transferidos al CO_2 , reduciéndolo a metano, que se elimina de forma célere. Lo único que se conserva es parte de la energía liberada en los pasos exergónicos de la reducción del CO_2 , en forma de un gradiente de H^+ a través de una membrana (en realidad, en los metanógenos el gradiente es típicamente de Na^+ , pero H^+ y Na^+ son fácilmente intercambiables mediante el antiportador). En resumen, la bifurcación de electrones bombea protones, regenerando lo que las fumarolas proporcionan gratis. <<

[1] En realidad, técnicamente puede serlo, pues un único gen puede ser empalmado a partir de dos fragmentos distintos con historias diferentes; pero en general esto no ocurre, y al intentar reconstruir la historia a partir de genes concretos, los filogenistas no se disponen usualmente a reconstruir historias en conflicto. <<

[2] La manera más rápida y segura de eliminar los productos finales de la fermentación es quemarlos, a través de la respiración. El producto final, CO_2 , se pierde simplemente por difusión en el aire, o por precipitación como rocas carbonatadas. Por lo tanto, la fermentación depende en gran parte de la respiración. <<

[3] Para estas comparaciones, necesitamos saber la tasa metabólica de cada una de dichas células, así como el volumen celular y el tamaño del genoma. Si el lector cree que 50 especies de bacterias y 20 de eucariotas no son muchas para una comparación de este tipo, piense simplemente en las dificultades implícitas en conseguir toda esta información para cada tipo de célula. Hay muchos casos en los que se ha medido la tasa metabólica, pero no el tamaño del genoma o el volumen celular, o viceversa. Incluso así, los valores que extrajimos de la literatura parecen ser razonablemente robustos. Si el lector está interesado en los cálculos detallados, consulte Lane y Martin (2010). <<

[4] El volumen de una esfera varía como el cubo de su radio, mientras que la superficie varía como el cuadrado del radio. Por lo tanto, aumentar el radio de la esfera aumenta más rápidamente el volumen que la superficie, lo que proporciona a las células un problema porque su superficie se hace proporcionalmente más pequeña en relación a su volumen. Cambiar de forma ayuda: por ejemplo, muchas bacterias tienen forma de bastoncillo, lo que les confiere una mayor superficie en relación a su volumen; pero cuando se expanden de tamaño varios órdenes de magnitud, tales cambios de forma sólo mitigan el problema en cierto grado. <<

[5] En realidad, en los sedimentos litorales. (*N. del t.*) <<

[6] El hecho de que los procariotas no puedan envolver otras células mediante fagocitosis se cita a veces como una razón por la que la célula patrón «tuvo» que ser algún tipo de fagocito primitivo, no un procariota. Hay dos problemas con este razonamiento. El primero es que sencillamente no es verdad; conocemos algunos raros ejemplos de endosimbiontes que viven dentro de procariotas. El segundo problema es precisamente que los endosimbiontes son comunes en los eucariotas, y, sin embargo, no dan origen de forma rutinaria a orgánulos como las mitocondrias. De hecho, los únicos ejemplos conocidos son las mitocondrias y los cloroplastos, a pesar (sin duda) de miles o millones de oportunidades. El origen de la célula eucariota fue un acontecimiento singular. Tal como se indicó en el capítulo 1, una explicación adecuada debe dilucidar por qué ocurrió únicamente una vez: ha de ser lo suficientemente persuasiva para ser creíble, pero no tan persuasiva que nos quedemos preguntándonos por qué no ocurrió en múltiples ocasiones. La endosimbiosis entre procariotas es rara, pero no tan rara que pueda dar cuenta por sí sola de la singularidad de los orígenes eucariotas. Sin embargo, las enormes recompensas energéticas de la endosimbiosis entre procariotas, cuando se combinan con las graves dificultades de reconciliar los ciclos biológicos (cosa que discutiremos en el capítulo siguiente) explican conjuntamente esta singularidad evolutiva. <<

[7] Pseudocóccidos. (*N. del t.*) <<

[8] Psílicos. (*N. del t.*) <<

[9] Para poner un poco de perspectiva en estas cifras, las células animales producen generalmente filamentos de actina a una tasa de unos 1-15 micrómetros por *minuto*, pero algunos foraminíferos pueden alcanzar velocidades de 12 micrómetros por *segundo*. Esta es la tasa de montaje a partir de monómeros de actina preformados, sin embargo, no de síntesis de actina *de novo*. <<

[10] Me dio a conocer este término un antiguo secretario de Defensa, John Reid, quien me invitó a tomar té en la Cámara de los Lores después de haber leído *Los diez grandes inventos de la evolución*. Mis intentos para explicar la regulación descentralizada de las mitocondrias a mi anfitrión intelectualmente voraz resultaron tener perfecto sentido en términos militares. <<

[11] Existe un precedente bacteriano instructivo para quemar ATP, conocido como «derrame» de ATP o de energía. El término es exacto: algunas bacterias pueden expulsar hasta dos tercios de su presupuesto total de ATP en fútiles ciclados de iones a través de la membrana celular y otras hazañas igualmente sin sentido. ¿Por qué? Una posible respuesta es que esto mantiene un equilibrio saludable entre ATP y ADP, lo que mantiene bajo control el potencial de la membrana y la pérdida de radicales libres. De nuevo, esto sirve para demostrar que las bacterias tienen gran cantidad de ATP para prestar: de ninguna manera tienen problemas energéticos; sólo al aumentar su tamaño hasta el de los eucariotas se revela el problema de la energía por gen. <<

[1] Mc 4.25. La frase termina así: «y al que no tiene, aun lo que tiene le será quitado». Es el principio de san Mateo, pues se repite, casi literalmente, en estos evangelios y en el de san Lucas. Se reconoce como un principio ecológico y económico general. (*N. del t.*) <<

[2] No estoy afirmando que un aumento en la concentración de oxígeno impulsara la evolución de los animales (como se discutió en el capítulo 1), sino que permitió un comportamiento más activo en los animales grandes. La liberación de las restricciones energéticas promovió una radiación polifilética de muchos grupos diferentes de animales, pero los animales ya habían evolucionado antes de la explosión del Cámbrico, antes del aumento principal del oxígeno, hacia el final del Precámbrico. <<

[3] Mt 7,14. (*N. del t.*) <<

[4] De acuerdo, casi nada. Algunos intrones han adquirido funciones, como unir factores de transcripción, y a veces son activos como RNA, interfiriendo con la síntesis de proteínas y la transcripción de otros genes. Nos encontramos en medio de una discusión, que definirá una época, acerca de la función del DNA no codificante. Parte del mismo es ciertamente funcional, pero me alinee con los que dudan, que aducen que la mayoría del genoma (humano) no está limitado activamente en sus secuencias, y por lo tanto no sirve a un propósito que esté definido por su secuencia. A todos los efectos, esto significa que no tiene una función. Si se me obliga a aventurar una conjetura, diré que quizá el 20 % del genoma humano es funcional, y el resto es básicamente basura. Pero esto no significa que no sea útil para algunos otros fines, como llenar espacio. Después de todo, la naturaleza aborrece el vacío. <<

[5] *Nuclear mitochondrial sequences. (N. del t.) <<*

[6] Las variantes del mismo gen se denominan «alelos». Los genes específicos permanecen en la misma posición en un cromosoma, el «locus», pero la secuencia real de un gen específico puede variar entre individuos. Si variantes particulares son comunes en una población, se conocen como alelos. Los alelos son variantes polimórficas del mismo gen, en el mismo locus. Difieren de los mutantes en su frecuencia. Las nuevas mutaciones están presentes a una frecuencia baja en una población. Si ofrecen una ventaja, pueden extenderse por la población hasta que dicha ventaja esté compensada por alguna desventaja. Se han convertido en alelos. <<

[7] El tamaño efectivo de la población refleja la cantidad de variación genética en una población. En términos de una infección parasitaria, una población clónica bien pudiera ser un único individuo, pues cualquier adaptación de parásitos que le permita dedicarse a una combinación génica particular podría extenderse por toda la población. Y al revés: las poblaciones sexuales grandes suelen tener una gran cantidad de variación genética en los alelos (aunque todos comparten los mismos genes). Dicha variación significa que es probable que algunos organismos sean resistentes a esta infección de parásitos concreta. El tamaño efectivo de población es mayor, aunque el número de individuos sea el mismo. <<

[8] Blackstone ha sugerido incluso un posible mecanismo que deriva de la biofísica de las mitocondrias. Las células patrón cuyo crecimiento está incapacitado por mutaciones tendrían una reducida demanda de ATP, de modo que descompondrían poco ATP en ADP. Puesto que el flujo de electrones en la respiración depende de la concentración de ADP, la cadena respiratoria tendería a llenarse de electrones y a hacerse más reactiva, formando radicales libres de oxígeno (más sobre ello en el siguiente capítulo). En la actualidad, en algunas algas la pérdida de radicales libres desde las mitocondrias induce la formación de gametos y sexo; y esta respuesta puede bloquearse si se les suministran antioxidantes. ¿Podrían los radicales libres haber desencadenado directamente la fusión de la membrana? Es posible. Se sabe que las lesiones por radiación causan fusión de la membrana a través de un mecanismo de radicales libres. Si así fuera, un proceso biofísico natural podría haber servido de base para la selección natural subsiguiente. <<

[9] Desde un punto de vista matemático, las tres teorías resultaron ser variantes unas de otras: cada una depende de la tasa de mutación. En un modelo de mutación simple, la tasa de acumulación de mutantes depende evidentemente de la tasa de mutación. Asimismo, cuando surge un mutante egoísta, se replica un poco más deprisa que el tipo salvaje, lo que significa que el nuevo mutante se extiende por la población. Matemáticamente, esto equivale a una tasa de mutación más célere, es decir, que hay más mutantes en un tiempo determinado. El modelo de coadaptación hace lo contrario. La tasa efectiva de mutación se reduce debido a que los genes nucleares pueden adaptarse a los mutantes mitocondriales, lo que significa que ya no son perjudiciales, por lo que, según nuestra definición, no son mutantes. <<

[10] Hay otras muchas posibilidades, que van desde asegurar la exogamia hasta las señales y las feromonas. Dado que en el sexo se fusionan dos células, primero tienen que encontrarse, y asegurarse que se fusionan con la célula adecuada: otra célula de la misma especie. Típicamente, las células se encuentran unas a otras mediante «quimiotaxis», que quiere decir que producen una feromona, de hecho un «olor», y se desplazan hacia el origen del olor, siguiendo un gradiente de concentración creciente. Si ambos gametos producen la misma feromona, pueden confundirse. Es probable que giren uno alrededor del otro en pequeños círculos, oliendo su propia feromona. Generalmente es mejor que sea un solo gameto el que produzca una feromona y que el otro nade hacia él, de modo que la distinción entre tipos de apareamiento podría relacionarse con el problema de encontrar pareja. <<

[11] Por ejemplo, el biólogo del desarrollo Leo Buss ha argumentado que las células animales, al ser móviles, tienen más probabilidades de invadir la línea germinal, en un intento egoísta de perpetuarse, que las células vegetales, cuya engorrosa pared celular las hace prácticamente inmóviles. Pero ¿es esto cierto también de corales y esponjas, que están compuestos de células animales perfectamente móviles? Lo dudo. Pero no tienen más que una línea germinal, como las plantas. <<

[1] Jn 8, 12. (*N. del t.*) <<

[2] La catedral de Cefalú se inició en 1131, 40 años después de que los normandos completaran su conquista de Sicilia en 1091 (una campaña que se prolongó 30 años, a partir de 1061, antes de su más célebre conquista de Inglaterra). La catedral se construyó en acción de gracias después de que el rey Roger II sobreviviera a un naufragio frente a sus costas. Los maravillosos palacios e iglesias de la Sicilia normanda combinan la arquitectura normanda arquetípica con mosaicos bizantinos y cúpulas árabes. El Pantocrátor de Cefalú fue creado por artesanos bizantinos, y algunos dicen que es incluso más bello que el famoso Pantocrátor de Hagia Sofia, en lo que entonces era Constantinopla. Sea como sea, bien vale una visita. <<

[3] La mayor parte de las pérdidas de radicales libres derivan realmente del complejo I. El espaciado entre los centros redox del complejo I sugiere que ello es deliberado. Recuérdese el principio del efecto túnel cuántico: los electrones «saltan» de un centro a otro, con una probabilidad que depende de la distancia, la ocupación y el «tirón» del oxígeno (el potencial de reducción). En el seno del complejo I hay una bifurcación temprana en la ruta del flujo de electrones. En la ruta principal, la mayoría de los centros están separados entre sí unos 11 Å, de modo que los electrones saltarán por lo general rápidamente de un centro al siguiente. La ruta alternativa es un callejón sin salida: los electrones pueden entrar, pero no pueden salir fácilmente. En el punto de bifurcación, los electrones tienen una «elección»: hay unos 8 Å hasta el centro siguiente en la ruta principal, y 12 Å hasta el centro alternativo (figura 8). En circunstancias normales, los electrones fluirán a lo largo de la ruta principal. Pero si esta ruta se atasca con electrones (si está muy reducida) el centro alternativo acumula ahora los electrones. Este centro alternativo es periférico y reacciona fácilmente con el oxígeno para producir radicales superóxido. Las mediciones demuestran que este grupo de FeS es la fuente principal de pérdida de radicales libres de la cadena respiratoria. Considero que esto es un mecanismo para *promover* la pérdida de radicales libres como una «señal de humo» si el flujo de electrones es demasiado lento para cubrir la demanda. <<

[4] O huevo. (*N. del t.*) <<

[5] Esto ya lo había destacado Charles Darwin en *The Descent of Man, and Selection in Relation to Sex* (1871). Hay versión española: *El origen del hombre* (Barcelona, Crítica, 2009). (N. del t.) <<

[6] Mittwoch señala un problema paralelo que se refiere a los hermafroditas verdaderos (personas que nacen con ambos tipos de órganos sexuales, por ejemplo un testículo en el lado derecho y un ovario en el izquierdo). Es mucho más probable que sea de esta manera: apenas la tercera parte de las personas con hermafroditismo verdadero tiene el testículo en el lado izquierdo y el ovario en el derecho. Es difícil que las diferencias sean genéticas. Mittwoch demuestra que en períodos críticos el lado derecho crece algo más deprisa que el izquierdo, y por lo tanto tiene más probabilidades de desarrollar la masculinidad. Curiosamente, en los ratones ocurre exactamente al revés: el lado izquierdo crece algo más rápidamente y tiene más probabilidades de desarrollar testículos. <<

[7] Las mitocondrias se transmiten por la línea femenina, en los óvulos, no en los espermatozoides. En teoría los hermafroditas son particularmente vulnerables a la distorsión sexual por parte de las mitocondrias. Desde su punto de vista, el macho es un callejón sin salida genético: el último lugar en el que las mitocondrias «quieren» terminar es en las anteras. Por lo tanto, va en su interés esterilizar los órganos sexuales masculinos, para asegurar su transmisión en una planta femenina. Muchos parásitos bacterianos en insectos, en particular *Buchnera* y *Wolbachia*, desempeñan un papel parecido: pueden distorsionar completamente la proporción sexual en los insectos al matar selectivamente a los machos. La importancia fundamental de las mitocondrias para el organismo patrón significa que tienen menos alcance que los parásitos microbianos para matar a los machos mediante este conflicto egoísta, pero no obstante pueden causar esterilidad o daños selectivos a los machos. Sin embargo, me inclino a pensar que el conflicto desempeña un papel menor en la regla de Haldane, pues no puede explicar por qué las hembras tendrían que resultar peor afectadas en las aves (y los gorgojos de la harina). <<

[8] Estos cíbridos se emplean ampliamente en experimentos con cultivos celulares, pues permiten efectuar mediciones precisas de la función celular, notablemente la respiración. Hacer que los genes mitocondriales y nucleares entre especies no coincidan reduce la tasa de respiración y, como se indicó, aumenta la pérdida de radicales libres. La magnitud del déficit funcional depende de la distancia genética. Cíbridos contruidos a partir de DNA mitocondrial de chimpancé y de genes nucleares humanos (sí, se ha hecho, pero sólo en cultivos celulares) demuestran que la tasa de síntesis de ATP es aproximadamente la mitad de la de células normales. Los cíbridos entre ratones y ratas no tienen ninguna respiración funcional. <<

[9] Aumentan su expresión. (*N. del t.*) <<

[10] Esta conjetura puede parecer un poco extraña: ¿acaso los testículos tienen realmente una tasa metabólica mayor que otros tejidos como los del corazón, el cerebro o el músculo del vuelo? No necesariamente. El problema es la capacidad para cubrir la demanda. Puede ser que la demanda máxima sea realmente mayor en los testículos, o que el número de mitocondrias a las que se recurre para cubrir dicha demanda sea menor, de modo que la demanda por mitocondria es mayor. Esta es una predicción que es fácil de poner a prueba, pero hasta donde yo sé no se ha comprobado. <<

[11] Sospecho que la señal de radicales libres es amplificada deliberadamente en algún punto durante el desarrollo embrionario. Por ejemplo, el gas óxido nítrico (NO) puede unirse a la citocromo oxidasa, el complejo final de la cadena respiratoria, aumentando la pérdida de radicales libres y la probabilidad de apoptosis. Si en algún punto durante el desarrollo se produjera NO en mayor cantidad, el efecto sería amplificar la señal por encima de un umbral, lo que acabaría con los embriones con genomas incompatibles: un puesto de control. <<

[12] Gustavo Barja ha encontrado que la tasa de pérdida de radicales libres en proporción al oxígeno consumido es más de 10 veces menor en aves como palomas y periquitos que en ratas y ratones. Las tasas reales varían entre tejidos. Barja también descubrió que las membranas lipídicas de las aves son más resistentes a las lesiones oxidativas que las de los mamíferos no voladores, y esta resistencia se refleja en menos lesiones oxidativas al DNA y las proteínas. En general, es difícil interpretar el trabajo de Barja en cualesquiera otros términos. <<

[13] *Radicales libres en medicina y biología. (N. del t.) <<*

[14] Llamo a esto «biogénesis reactiva»; las mitocondrias individuales reaccionan a una señal de radicales libres local, que indica que la capacidad respiratoria es demasiado baja para cubrir la demanda. La cadena respiratoria se reduce mucho (al estar obstruida por electrones). Los electrones pueden escapar para reaccionar directamente con el oxígeno para producir radicales superóxido. Estos interaccionan con las proteínas en las mitocondrias que controlan la replicación y la copia de los genes mitocondriales, llamados factores de transcripción. Algunos factores de transcripción son «redox sensibles», lo que quiere decir que contienen aminoácidos (como la cisteína) que pueden perder o ganar electrones, con lo que se oxidan o se reducen. Un buen ejemplo es la topoisomerasa-1 mitocondrial, que controla el acceso de las proteínas al DNA mitocondrial. La oxidación de una cisteína crítica en esta proteína aumenta la biogénesis mitocondrial. Así, una señal de radicales libres local (que nunca abandona la mitocondria) aumenta la capacidad mitocondrial, incrementando la producción de ATP en relación a la demanda. Este tipo de señal local en respuesta a cambios súbitos en la demanda puede explicar por qué las mitocondrias han conservado un pequeño genoma (véase el capítulo 5). <<

[15] Esto parece una contradicción: las especies mayores tienen típicamente una tasa metabólica menor, gramo por gramo, pero he dicho que los machos de mamíferos son mayores y tienen una tasa metabólica mayor, que es lo contrario. En el seno de una especie las diferencias en masa son triviales comparadas con los muchos órdenes de magnitud que existen entre especies; a esta escala, las tasas metabólicas de los adultos de la misma especie son prácticamente las mismas (aunque los niños tienen efectivamente una tasa metabólica superior a la de los adultos). Las diferencias sexuales en la tasa metabólica de las que yo hablaba anteriormente están relacionadas con diferencias en las tasas de crecimiento absoluto en fases concretas del desarrollo. Si Ursula Mittwoch está en lo cierto, tales diferencias son tan sutiles que pueden explicar las diferencias de desarrollo entre el lado derecho y el izquierdo del cuerpo; véase la nota 6 sobre su trabajo al principio del capítulo. <<

[16] Y peor aún. La mejor manera de eliminar las mitocondrias malas es obligar al cuerpo a utilizarlas, aumentando su tasa de renovación. Por ejemplo, una dieta alta en grasas tiende a provocar el uso de las mitocondrias, mientras que una dieta alta en hidratos de carbono nos permite proporcionar más energía mediante fermentación, sin utilizar tan intensamente nuestras mitocondrias. Pero si tenemos una enfermedad mitocondrial (y todos desarrollamos mitocondrias defectuosas con la edad) entonces el cambio puede ser excesivo. Algunos pacientes con enfermedades mitocondriales que han adoptado una «dieta cetónica» han caído en coma porque sus mitocondrias dañadas no pueden proporcionar la energía necesaria para la vida normal sin la ayuda de la fermentación. <<

[17] Discuto esta interacción entre capacidad aeróbica y la evolución de la endotermia con un cierto detalle en *Power, Sex, Suicide* y *Life Ascending*. No puedo hacer otra cosa que recomendar descaradamente estos libros si el lector quiere saber más sobre el tema. <<

[1] Loma. (*N. del t.*) <<

[2] Los endosimbiontes en *Parakaryon myojinensis* se encuentran dentro de lo que los autores describen como fagosomas (vacuolas en la célula) a pesar de la presencia de una pared celular intacta. Llegan a la conclusión de que la célula patrón tuvo que haber sido antaño un fagocito, pero posteriormente perdió esta capacidad. Este no es necesariamente el caso. Obsérvese de nuevo la figura 25. Estas bacterias intracelulares están encerradas dentro de «vacuolas» muy parecidas, pero en este caso es reconocible que la célula patrón es una cianobacteria, y por lo tanto no fagocítica. Dan Wujek adscribe estas vacuolas que rodean a los endosimbiontes a encogimiento durante la preparación para la microscopía electrónica, y supongo que los «fagosomas» en *Parakaryon myojinensis* son también un artefacto de achicamiento, y no tienen nada que ver con la fagocitosis. Si así fuera, no hay razón para pensar que la célula patrón ancestral era un fagocito más complejo. <<

[3] Datos del telescopio espacial Kepler sugieren que 1 de cada 5 estrellas del tipo Sol de la galaxia tienen un planeta «del tamaño de la Tierra» en la zona habitable, lo que da este total previsto de 40.000 millones de planetas adecuados en la Vía Láctea. <<

[1] *Last Universal Common Ancestor. (N. del t.) <<*

[1] «Poder, sexo, suicidio. Las mitocondrias y el significado de la vida.» (*N. del t.*) <<

[2] *Provost's Venture Research Prize. (N. del t.) <<*

[3] Si el lector desea saber más cosas, Braben ha estructurado sus argumentos en varios libros convincentes, el último de los cuales lleva por título *Promoting the Planck Club: How Defiant Youth, Irreverent Researchers and Liberated Universities Can Foster Prosperity Indefinitely* [«Promoviendo el Club Planck. Cómo los jóvenes insolentes, los investigadores irreverentes y las universidades liberadas pueden promover la prosperidad de forma indefinida»] (Wiley, 2014). <<