

La Evolución Celular y sus Repercusiones en la Medicina Contemporánea I

AN Dr. Carlos Bernedo Gutiérrez

I. INTRODUCCIÓN

Hablar del origen y evolución de la célula es hablar del origen y evolución de la vida, uno de los misterios más esquivos al conocimiento humano, por ello, quisiera iniciar estas reflexiones desde la perspectiva histórica de nuestro planeta Tierra.

Desde los albores de la humanidad, el hombre se ha planteado con persistencia, a través de la historia, en todas las culturas y latitudes las preguntas que involucran a su propia existencia y al mundo que lo rodea:

¿Cuál es el origen del universo? ¿Tuvo un principio, y, si así fue, que había antes de ese punto inicial? ¿Cuál es la naturaleza del tiempo? ¿Llegará éste alguna vez a un final? Y este torbellino de enigmas universales nos lleva a otros no menos misteriosos ¿En qué momento, cómo y por qué surgió la vida? ¿Cuál es nuestro lugar en el universo? ¿Qué sentido tiene nuestra existencia? (1)

Deberíamos admitir, con forzada modestia, que a pesar de los espectaculares avances de la ciencia y la tecnología alcanzadas al empezar el tercer milenio de nuestra era, o sea después de 2.5 millones de años de poblar la tierra los humanos, no tenemos aún buenas respuestas; sin embargo, hemos ido construyendo progresivamente un modelo que intenta representar nuestra imagen de lo que llamamos “realidad”. (2)

Es algún momento y lugar, dentro de este modelo, es que tenemos que ubicar los albores del fenómeno vital que habita nuestro planeta desde hace 3600 millones de años. (3)

La estrella solar se había formado hace 5000 millones de años por el colapso gravitacional de una nube molecular gigante compuesta de la materia prima elemental: el hidrógeno. Es posible concebir que esta nube estaba dentro del alcance explosivo de una supernova cercana, cuya onda de choque pudo haber desencadenado la formación del sol a través de la creación de regiones de sobre densidad en la nebulosa circundante; en ellas, el gas de hidrógeno y helio se congregaba y colapsaba debido a su propia gravedad; este colapso adopta a su vez un movimiento circular, como efecto del ángulo de choque, o de la gravedad que proviene de la materia circundante. Conforme continuaba la contracción y aumentaba enormemente la densidad, los átomos de hidrógeno y helio colisionaban unos con otros, y la temperatura del gas aumentaba enormemente, hasta que finalmente estuvo lo suficientemente caliente como para iniciar reacciones de “fusión nuclear”. Estas reacciones convertían el hidrógeno en más helio, creando una inmensa fuente interna de energía nuclear, irradiante de luz y calor que contrarrestó la fuerza de la contracción gravitacional, alcanzando así un estado de equilibrio hidrostático. En este punto el Sol se volvió una estrella completamente nueva. (3)

Los planetas que la circundan, y con ellos La Tierra, se formaron poco después, hace 4600 millones de años por “captura y acrecentamiento” de polvo estelar que se condensó en material rocoso de tamaño creciente, a medida se que capturaba más polvo y material rocoso, por impacto, hasta alcanzar las dimensiones planetarias. (4)

En el Eón Hadeico del Precámbrico, hace 4,600 millones de años, la tierra era una bola ardiente de lava líquida que ardía por la desintegración del uranio, torio y potasio radioactivos en su núcleo. (3)

Le sucedió el Eón Arcaico que empieza hace 3,900 millones de años; entonces, al disminuir el material radioactivo del núcleo central, el planeta comienza a enfriarse y a formarse la corteza terrestre sólida que sufre una doble agresión, ya que es perforada por la eclosión de intensas erupciones volcánicas y por el violento impacto de grandes meteoritos y la atmósfera del planeta se satura de vapor de agua que provenía del vapor de las erupciones volcánicas y por el impacto de cometas portadores de millones de toneladas de hielo que fueron incorporadas al lecho atmosférico primitivo de la tierra. A medida que corteza y atmósfera se enfriaban, el vapor de agua pudo por fin condensarse y sobrevinieron torrenciales lluvias que debieron durar cientos de años creando grandes océanos calientes. Las intensas lluvias al caer sobre las montañas arrastraban por los ríos al océano minerales y sales, mientras que la actividad tectónica liberaba gases atrapados en el interior de la tierra para formar una nueva atmósfera compuesta por vapor de agua, argón, neón y dióxido de carbono. Se producían grandes tormentas eléctricas y el sol seguía enviando luz ultravioleta y calor a la atmósfera, que iba haciéndose más gruesa,

A este eón arcaico que va desde 3,900 hasta hace 2,500 millones de años, pertenecen los primeros vestigios de vida sobre la superficie planetaria. (3)

II. LA ANIMACIÓN DE LA MATERIA

¿Qué es la vida?

Si usamos una definición fácil para una pregunta tan difícil, diríamos que es el estado intermedio entre el nacimiento y la muerte.

Pero desde un punto de vista bioquímico, y biológico es aquel estado o carácter especial de la materia alcanzado por estructuras moleculares auto-organizadas, capaces de intercambiar energía y materia con el entorno, con la finalidad de auto-mantenerse, renovarse y reproducirse.

Así pues, los seres vivos se distinguen de los seres inertes por un conjunto de características, siendo las más importantes la organización molecular, la reproducción, la evolución y el manejo no espontáneo de su energía interna. (5)

Hemos visto como las hipótesis sobre el origen de la tierra, nos hablan de un nacimiento traumático bajo cuyas extremas condiciones no imaginamos la existencia de seres vivos de ninguna especie. Entonces.....

III. ¿CÓMO DE ORIGINÓ LA VIDA?

La cuestión de la generación espontánea: de Aristóteles a Pasteur.

Aristóteles creía en la generación espontánea que él llamaba “entelequia”, Creía por ejemplo que los pulgones de los rosales se originaban del rocío y las pulgas de la materia en putrefacción. Mucho más tarde, Alex Huxley acuñó el término “generación espontánea” para nombrar esta teoría. Dado el enorme prestigio del filósofo griego, tales ideas se mantuvieron incólumes por más de dos mil años (3)

Gracias a Pasteur, y su experimento de los matraces, la idea de la generación espontánea fue desterrada del pensamiento científico y a partir de entonces se aceptó de forma general el principio de que todo ser vivo procede de otro ser vivo.

Entonces si la vida no se crea por generación espontánea y todo ser procede de otro ser vivo, cuándo y cómo se creó el primer ser viviente. El enigma que encierra esta pregunta es uno de los grandes misterios que la ciencia aún no ha podido esclarecer. Las diversas teorías que acometen contra esta ciudadela hasta ahora inexpugnable se pueden clasificar dentro de cuatro grandes hipótesis:

1. El origen de la vida fue el resultado de un evento súper natural, algo más allá de lo que la física y la química pueden explicar.
2. Formas simples de vida se originaron por generación espontánea de materia inerte en períodos cortos de tiempo.

3. La vida coexiste con la materia y no tiene comienzo; la vida llegó a la tierra en el momento de su creación o poco tiempo después (Panspermia).
4. La vida surgió en la temprana época de la Tierra por una serie de reacciones químicas progresivas. Tales reacciones pudieron haber recorrido uno o más eventos químicos, hasta ahora, improbables. (6)

La primera hipótesis tiene aspectos teológicos y filosóficos: La vida fue creada por ejemplo por un Dios, supremo creador. Es de naturaleza mística y se basa en la fe.

La hipótesis dos, fue una opinión que prevaleció durante muchos siglos. Fue después del Renacimiento y de los siglos XVII y XVIII que esta hipótesis perdió fuerza. Con las investigaciones de Pasteur y Pouchet en la mitad del siglo XIX, esta hipótesis fue enterrada.

La hipótesis tres ganó popularidad a fines del siglo XIX con la sugerencia del químico sueco Arruines. Él sostenía que la vida en la Tierra surgió de micro organismos o esporas transportadas a través del espacio, por la presión de la radiación, de planeta en planeta o de sistema solar en sistema solar.

El 27 de diciembre de 1984 una expedición del Instituto Smithsonian estadounidense en la Antártida, encontró el meteorito ALH 84001. Su nombre proviene de Allan Hills, el área antártica y de la fecha donde fue encontrado. Es una diogenita de color marrón oscuro de 1931 kg de peso, Se estima que se formó en Marte hace 4500 millones de años al recibir el impacto de un meteorito que expulsó al ALH 84001 fuera del planeta y, después de vagar por el espacio exterior, llegó a la Tierra hace unos 13000 años. El meteorito contiene el isótopo nitrógeno-15 en cantidades muy similares a las halladas en la atmósfera de Marte y desconocidas en otros lugares del sistema solar. (7)

Al estudiar su estructura se creó gran controversia debido al descubrimiento de indicios que sugieren la posible existencia de vida unicelular en el planeta Marte. Con el uso de técnicas de M/E aparecieron

estructuras que aparentaban ser microfósiles calcificados de bacterias y otras pequeñas estructuras biológicas. (7)

Posteriores estudios quitaron fuerza a la hipótesis vital del meteorito, al plantear que las formas que aparentaban ser bacterias correspondían a glóbulos de carbonato, producto de reacciones inorgánicas; no obstante, el debate continúa.

La hipótesis 4 es, después de todo, la más realista y cuenta con el consenso mayoritario de los científicos dedicados al estudio de la "abiogénesis", (rama de la Biología dedicada al estudio del origen de la vida).

El Biólogo y Bioquímico Ruso Alexander Oparin publicó en 1952 su teoría sobre el origen de la vida, basado en sus profundos conocimientos de geología, astronomía y bioquímica, teorizó con gran fundamento sobre el escenario del eón arcaico en el que habría surgido la vida en el planeta. (5)

Sostuvo que la atmósfera primitiva estaba formada por: Vapor de agua (H₂O), Dióxido de carbono (CO₂), Monóxido de carbono (CO), Nitrógeno (N₂), Metano (CH₄), y Amonio (NH₃). (6)

Los 30 km de espesor medio de la corteza terrestre constituidos de roca magmática evidencian, sin duda, la intensa actividad volcánica que había en la Tierra. Se sabe que actualmente es expulsado cerca de un 10% de vapor de agua junto con el magma, y probablemente también ocurría de esta forma antiguamente. La persistencia de la actividad volcánica durante millones de años habría provocado saturación en la humedad de la atmósfera, por lo que el agua ya no se mantendría como vapor. Las temperaturas de la Tierra, primitivamente muy elevadas, bajaron hasta permitir la condensación del vapor de agua y la precipitación de intensas lluvias. Oparin imaginó que la alta temperatura del planeta, los rayos solares ultravioleta y las intensas descargas eléctricas, podrían haber provocado reacciones químicas entre los elementos de la atmósfera y en los incipientes océanos formándose muchos tipos de moléculas, como ácidos orgánicos e inorgánicos y aminoácidos, los que depositados sobre las rocas calientes se podrían combinar

mediante enlaces peptídicos. Así surgirían moléculas mayores albuminoides y posteriormente las primeras proteínas. (3,4)

La persistencia de las lluvias durante millones de años acabó llevando a la creación de los primeros océanos de la Tierra. Y hacia ellos fueron arrastradas, con las lluvias, las proteínas y aminoácidos que permanecían sobre las rocas aún calientes. Durante un tiempo incalculable, las proteínas se acumularían en océanos primordiales de aguas templadas del planeta. Las moléculas se combinaban y se rompían para recombinarse nuevamente en una nueva disposición evolutiva. De esa manera, las proteínas se multiplicaban cuantitativa y cualitativamente. Disueltas en agua, las proteínas formaron coloides y posteriormente coacervados. Un coacervado es un agregado de moléculas mantenidas unidas por fuerzas electrostáticas. Es posible que en esa época ya existieran proteínas complejas con capacidad catalizadora, como enzimas o fermentos, que facilitan ciertas reacciones químicas, y ello aceleró el proceso de síntesis de nuevas sustancias. Cuando ya hubo moléculas de nucleoproteínas, cuya actividad en la manifestación de caracteres hereditarios es bastante conocida, los coacervados pasaron a envolverlas. Aparecían microscópicas gotas de coacervados envolviendo nucleoproteínas. En aquel momento faltaba sólo que las moléculas de proteínas y de lípidos se organizaran en la periferia de cada gotícula, formando una membrana lipoproteica. Estaban formadas entonces las formas de vida más rudimentarias, posiblemente precursoras de las células, con capacidad de auto replicación, a partir de las cuales podrían desarrollarse, en línea ordenada los procesos biológicos. La competencia y la velocidad de crecimiento, sobre los que actuaría la selección natural, determinaron las formas de organización que son características de la vida actual. (3,6)

En 1953 Stanley L. Miller y Harold Urey, idearon un experimento para contrastar la hipótesis de Oparin. Diseñaron un aparato en el que simulaban algunas condiciones de la atmósfera de la Tierra primitiva. (6)

El experimento que consistió en producir chispas eléctricas en un medio que reproducía la primitiva atmósfera terrestre propuesta por Oparin. En

un circuito cerrado y luego de 8 días, se obtuvo un medio líquido rojizo conteniendo sustancias orgánicas y aminoácidos unidos en coacervados. Se había confirmado, por lo menos en su parte más elemental, la hipótesis de Oparin.

Diversos experimentos han replicado en el laboratorio las ideas de Oparin y Miller, habiéndose obtenido moléculas orgánicas cada vez más complejas tales como los aminoácidos adenina, citosina, timina, guanina y uracilo, que como sabemos son las bases constituyentes de los nucleótidos cuyos polímeros forman los ácidos nucleídos.

Así, todo hace presumir que en el caldo primordial existían sistemas químicos que la mayoría de científicos describirían como vivos antes de que fueran empaquetados en células. La evidencia fósil de este estadio precelular pudiera no llegar a descubrirse nunca, puesto que su composición química sería demasiado frágil para conservarse, pero se cree que durante un cierto periodo, la Tierra primitiva estuvo poblada por moléculas vivas, «genes desnudos primordiales» de ácidos nucleicos capaces de auto-reproducirse. (8)

El siguiente salto prodigioso sería el de proteger estos genes desnudos primordiales con una bicapa de fosfolípidos anfipáticos formando un esbozo de membrana celular y la adquisición de una maquinaria metabólica simple que proporcionaría la energía suficiente para su replicación y reproducción.

En ese momento habría aparecido nuestro más remoto antepasado viviente: La Primera Célula, que los biólogos han dado en llamar LUCA: El Último Ancestro Universal Común.

IV. LA VIDA PRIMITIVA: LAS CÉLULAS PROCARIÓTICAS

¿Qué características tuvo esta célula primordial?

Fue probablemente una célula procariota, con membrana celular y probablemente ribosomas, pero carente de un núcleo u orgánulos como mitocondrias o cloroplastos, utilizaba el ADN como código genético y el ARN para transferir información y sintetizar proteínas. (3)

Sus descendientes fueron bacterias heterótrofas, que utilizaban como alimento elementos presentes en el medio, incorporando así dióxido de carbono, agua, nitrato y fosfato y construyendo con ellos las moléculas orgánicas y azúcares que las habrían de sustentar utilizando la glicólisis anaerobia, indispensable en un medio carente de oxígeno. A partir de este metabolismo primitivo, la vida habría de ensayar a lo largo de miles de millones de años imaginativas e innumerables modificaciones adaptativas, de eficacia sorprendente para evitar no solo la extinción del fenómeno "vida" sino su extraordinaria evolución hacia las formas metabólicas más complejas presentes en vertebrados y mamíferos, pero manteniendo el principio de economía (los mecanismos que habían demostrado eficacia se mantenían como base para desarrollar nuevas vías metabólicas exitosas que se ensamblaban con las anteriores para adaptarse a contextos cambiantes y satisfacer las mayores demandas). (8)

Estos primeros habitantes empezaron a poblar la tierra apenas mil millones de años después de su formación como planeta relativamente estable, durante el eón precámbrico arcaico. El descubrimiento de fósiles bacterianos con una data de hace 3600 millones de años nos lleva a una conclusión sorprendente: la transición de materia animada a bacteria tomó menos tiempo que la transición de bacteria a organismos pluricelulares de mayor complejidad. (3)

Las características extremadamente cambiantes del entorno primitivo deben haber puesto a la reciente población bacteriana al borde de la extinción y probablemente ésta se habría consumado de no ser por la presencia del ADN bacteriano y su capacidad para autoreplicarse. Pero si la replicación del ADN era necesaria para la continuidad de la vida, no era suficiente para los procesos evolutivos. Por felicidad, estos habitantes microscópicos estaban dotados de propiedades singulares que no solo aseguraron su supervivencia, sino su evolución. Las bacterias rápidas se reproducen cada 20 minutos, produciendo 2144 descendientes cada dos días. Este número es mayor que el número de personas que han vivido desde el origen del ser humano. (3,8)

Esta extraordinaria velocidad reproductiva unida a la sexualidad bacteriana, entendida como la capacidad de los organismos de intercambiar genes, que no necesariamente va unida a la función de reproducción, condicionó respuestas evolutivas espectaculares. Las bacterias se reproducen por duplicación y gemación, replicando su único filamento de DNA, destinando luego una copia exacta de su DNA a cada una de las células resultantes. Estos procesos podrían suponer una limitada capacidad de evolución ya que los descendientes son copias clonadas de la progenitora. Apreciación errada ya que las bacterias tienen una reproducción asexual pero una alta sexualidad no reproductiva. En efecto están dotadas de una extraordinaria capacidad para intercambiar genes de manera horizontal de manera que pueden modelar así cambios evolutivos adaptativos en muy pocas unidades de tiempo sin esperar a reproducirse, y en el mundo arcaico esta cualidad fue decisiva para adaptarse rápidamente a las condiciones extremas del ambiente como por ejemplo, cambios en la temperatura, variable disposición de nutrientes tales como glucosa, nitrógeno, hidrógeno u oxígeno, radiación solar, etc. (3)

El primer problema que tuvieron que enfrentar, producto de su explosiva multiplicación, fue la escasez de alimento, recordemos que eran organismos heterótrofos, que utilizaban sustancias orgánicas ambientales para someterlas a glicólisis anaerobia. Al empezar a escasear la glucosa tuvieron que sufrir una evolución metabólica para sobrevivir a la hambruna, se volvieron autotróficos fotosintetizadores anaerobios, aprendiendo a utilizar la luz solar y el CO₂ atmosférico para sintetizar glucosa a partir de SH₂, liberando azufre como producto final.

El segundo gran reto que habrían de aprender a superar fue el de la limitada disposición de hidrógeno. Las bacterias fotosintéticas autotróficas rojas y verdes, en su desesperada búsqueda de hidrógeno, descubrieron una fuente generosa de ese elemento: el agua, pero su uso produjo un residuo altamente tóxico para la mayor parte de la biomasa de ese entonces: el oxígeno. (8)

V. EL HOLOCAUSTO DEL OXÍGENO

Fue una crisis de contaminación a escala mundial que ocurrió hasta hace 2000 millones de años, cuando apenas había oxígeno en la atmósfera terrestre, lo que condicionaba una biósfera que no requería este gas y era totalmente diferente a la actual, como pudiera serlo la biósfera de otro planeta. Nuestro valioso oxígeno era, en ese entonces un gas venenoso vertido en la atmósfera. (3)

La incesante demanda de hidrógeno marcó el inicio de la crisis. El hidrógeno, gas muy ligero fugaba hacia el espacio, donde reaccionaba con otros elementos haciéndolo menos disponible. Incluso el sulfuro de hidrógeno que era expulsado por los volcanes en erupción se había hecho insuficiente para las extensas comunidades de bacterias fotosintéticas que al final del Arqueozoico dominaban suelos y mares.

Pero la tierra aún disponía gran cantidad de una abundante fuente de hidrógeno aún no aprovechada: el agua. Hasta entonces, los fuertes enlaces entre los átomos de hidrógeno y oxígeno de la molécula del agua (H₂O), que eran mucho más fuertes que los que se encuentran en las otras moléculas naturales (H₂, SH₂, CH₂), habían sido imposibles de romper por las ingeniosas bacterias ávidas de hidrógeno. Sin embargo, tiempo después, un tipo de bacterias azules resolvieron para siempre la escasez de hidrógeno. Eran los antepasados de las modernas cianobacterias. (3,8)

Aquellos organismos ya eran fotosintéticos y ya tenían en su interior proteínas organizadas en cadenas de transporte de electrones. En algunas mutantes se duplicó el ADN que codificaba las proteínas transportadoras de electrones. Como ya estaban especializadas en captar la luz solar en su centro de reacción para generar ATP, el nuevo DNA llevó a la construcción de un segundo centro de reacciones fotosintéticas, pero con la capacidad novedosa de captar la luz de longitudes de onda mucho menores (radiación ultravioleta), obteniendo así la mayor energía necesaria y suficiente para descomponer la molécula de agua en el hidrógeno y oxígeno que la constituían. El hidrógeno era atrapado rápidamente y añadido al dióxido de carbono atmosférico para

fabricar sustancias nutritivas como los azúcares. En una innovación evolutiva crucial para el futuro de la vida, estos alquimistas azules, utilizando la luz como fuente de energía, extrajeron hidrógeno de una de las fuentes más ricas del planeta: el agua. Este simple cambio metabólico en organismos tan diminutos tuvo extraordinarias consecuencias para el futuro de la historia de toda la vida en la Tierra. Este nuevo sistema, no solo generaba más ATP, sino que podía acceder al agua, una fuente de hidrógeno casi inagotable. Las primeras cianobacterias que lo adoptaron, consiguieron éxitos espectaculares colonizando cualquier rincón disponible que asegurara la disponibilidad de luz solar, dióxido de carbono y agua, diseminándose por toda la superficie de la Tierra.

Si sus antepasados habían absorbido sulfuro de hidrógeno liberando azufre, ellas absorbían agua y liberaban oxígeno gaseoso. (8)

Durante decenas de miles de años la mayoría de especies microbianas anaerobias fueron exterminadas. Para imaginar la magnitud del cambio atmosférico y ambiental, basta comparar la justificada preocupación de los ambientalistas contemporáneos por el aumento del dióxido de carbono ocasionado por la utilización a gran escala de los combustibles fósiles, incremento que oscila entre 0.032 y 0.033 por ciento, lo que podría determinar un efecto invernadero con fusión de los casquetes polares. En el mundo proterozoico con el drástico cambio de la composición atmosférica, la concentración del oxígeno, se incrementó de 0.0001% a un 21%. (3)

El oxígeno es tóxico porque reacciona con la materia orgánica, atrapa electrones y produce los llamados radicales libres, que son sustancias químicas muy reactivas y de vida corta capaces de destruir los compuestos de carbono, hidrógeno, azufre y nitrógeno que construyen la base de la vida.

Muchos tipos de microorganismos fueron inmediatamente aniquilados. Las nuevas bacterias resistentes generadoras de oxígeno se multiplicaron y reemplazaron rápidamente a las que eran sensibles al oxígeno en la superficie de la tierra. Pero el éxito

metabólico de los nuevos habitantes de la tierra no solo consistió en la fotosíntesis oxigénica, sino que evolucionando aún más inventaron un sistema metabólico que requería de oxígeno para funcionar productivamente, la misma sustancia que había sido, hasta hace poco, un veneno mortal.

La respiración aeróbica, que utiliza oxígeno, es una eficiente e ingeniosa manera de canalizar y explotar provechosamente la reactividad de dicho elemento. Es esencialmente una combustión controlada que rompe moléculas orgánicas y produce dióxido de carbono, agua y por añadidura, una gran cantidad de energía. Mientras que la fermentación anaerobia produce normalmente dos moléculas de ATP a partir de cada molécula de azúcar fragmentada, la respiración de la misma molécula de azúcar al utilizar oxígeno puede producir hasta treinta y seis ATPs. El microcosmos forzado hasta un punto de intenso estrés global hizo algo más que adaptarse; originó, por evolución, un generador energético de altísima producción accionado por oxígeno, el mismo que cambió para siempre la vida y el escenario en que ésta se desarrolla en la Tierra.

Las cianobacterias consiguieron llevar a cabo los dos procesos encadenados: la fotosíntesis, que genera oxígeno, y la respiración, que lo consume. Habían encontrado su lugar en el Sol. Tan solo con unas pocas sales, siempre presentes en las aguas naturales, dióxido de carbono atmosférico y la luz solar podían producir todo lo que necesitaban: ácidos nucleicos, proteínas, vitaminas y la maquinaria para fabricar estos productos. Si se considerase la capacidad de biosíntesis como una medida de la evolución, los humanos nos encontraríamos muy por detrás de las cianobacterias. Nuestras complicadas necesidades nutritivas nos hacen totalmente dependientes de las plantas y bacterias para la obtención de todas aquellas sustancias que no podemos fabricar nosotros mismos. Somos, en el sentido más estricto, parásitos del microcosmos. (3)

VI. LA NUEVA ATMÓSFERA

La estabilización del oxígeno atmosférico a una concentración de aproximadamente un 21 por ciento parece ser resultado de un silencioso

consenso alcanzado por la biota hace millones de años; a decir verdad, es un contrato que se sigue respetando en la actualidad. Si la concentración de oxígeno hubiese superado ese valor en algún momento, el registro fósil revelaría, sin duda, la evidencia de una conflagración a escala planetaria. El nivel actual de oxígeno en nuestra atmósfera, alto pero no en exceso, da la impresión de una sabia decisión orientada a mantener el equilibrio entre peligro y oportunidad, entre riesgo y beneficio. Incluso las selvas tropicales húmedas y las praderas son extremadamente inflamables cuando los niveles de agua son bajos. Si el porcentaje de oxígeno fuese solo un poco más alto, los mismos seres vivos arderían de manera espontánea. Si el oxígeno bajara en su concentración, una buena proporción de organismos aeróbicos empezaría a asfixiarse. La biosfera ha mantenido este justo medio durante cientos de millones de años. La estabilización y posterior modulación de las cantidades de oxígeno en la atmósfera fue un acontecimiento tan bien recibido como terrible fue el holocausto. Al crecer, experimentar mutaciones e intercambiar genes, producir oxígeno unas bacterias y consumirlo otras, mantuvieron el equilibrio de ese elemento en todo el planeta. En cuanto las cantidades de oxígeno atmosférico empezaron a ser significativas, comenzó a formarse una capa protectora de ozono, que tuvo su origen en la estratosfera, flotando por encima del resto del aire. Aquella capa de moléculas de tres átomos de oxígeno puso el punto final a la síntesis abiótica de compuestos orgánicos al detener el paso a los rayos ultravioleta de alta energía. (8)

La producción de nutrientes y oxígeno a partir de la luz iban a convertir a los microorganismos en la base de un ciclo de alimentación global que alcanza hasta nuestra especie en la actualidad; los animales no habrían podido nunca evolucionar sin los nutrientes producidos por fotosíntesis y sin el oxígeno del aire. (3,8)

A juzgar por la perspectiva que nos dan los logros conseguidos a escala planetaria por los primitivos seres vivos, no es sorprendente que el desarrollo de este repertorio bioquímico de la vida necesitase más de dos mil millones de años. La etapa microbiana

duró casi el doble que el resto de la evolución hasta la actualidad.

Preparó el terreno para la evolución respectiva de hongos, animales y vegetales, grupos que surgieron en una sucesión relativamente rápida. Los primeros eones de la vida definieron el contorno de la vida moderna. La era de las bacterias transformó la Tierra. A diferencia de los vecinos planetas Marte y Venus, cuyas atmósferas, una vez establecidas, se convirtieron en mezclas químicas estables e inhóspitas, la Tierra proseguía su actividad, libre ya del azar y del tiempo, quedó atrapada en los procesos de la vida, creativos y autopoyéticos. (3)

VII. SIGUE LA EVOLUCIÓN: LAS NUEVAS CÉLULAS EUCARIOTAS

Con la invención de la respiración aeróbica, basada en la utilización del oxígeno, los procariontes dieron con una fuente de energía que sobrepasaba su máxima capacidad de utilización. Las bacterias aeróbicas prosperaron en sus nichos locales esparcidos por todo el globo durante centenares de millones de años. Pero cuando el nivel del oxígeno atmosférico iba creciendo para llegar a alcanzar el 21 por ciento, hace unos 2200 millones de años, se formó un nuevo tipo de célula. Era la célula eucariota, con una estructura clave, el núcleo, y una importante característica secundaria, las partes de la célula conocidas como mitocondrias. Cuando los eucariontes viven como células individuales se llaman protistas. Sus fósiles son conocidos con el nombre de acritarcos.

La transición biológica entre bacterias y células con núcleo, es decir, entre procariontes y eucariontes, es tan repentina que no puede ser explicada en modo alguno por cambios graduales en el tiempo. La división entre bacterias y aquellas células nuevas es realmente la más espectacular que se da en toda la biología. Vegetales, animales, hongos y protistas están basados en el diseño nuclear de la célula, distinción que refleja la herencia común de estos organismos. Juntos, estos grupos forman el super reino de los eucariontes, que difiere radicalmente del mundo bacteriano o súper reino de los procariontes. (9)

Las nuevas células nucleadas, que no eran simplemente bacterias más avanzadas, eran mayores y más complejas. Presentaban canales tortuosos de membranas internas, incluyendo la que envolvía el núcleo. En su citoplasma flotaban orgánulos empaquetados que utilizaban oxígeno y eran capaces de reproducirse. Las primeras células nuevas aparecen en el registro fósil como los primeros acritarcos de hace 1600 millones de años.

El DNA de los cromosomas en los eucariontes se halla íntimamente empaquetado con proteínas, normalmente en una proporción de un 40 por ciento de DNA y un 60 por ciento de proteína. Además de toda esta proteína, las células con núcleo tienen hasta 1000 veces más DNA que las células bacterianas. La función de tan enormes cantidades de DNA es una de las mayores incógnitas de la biología molecular. Mientras una parte del DNA es, naturalmente útil, otra gran parte es lo que se llama "DNA redundante", es decir, copias de genes repetidas en cualquier parte de los cromosomas.

Se cree que el DNA repetitivo proviene originalmente de distintas bacterias (anaeróbicas, utilizadoras de oxígeno y otras) que se unieron en la comunidad que luego se convirtió en la célula eucariótica. Después de todo, el DNA del núcleo de todas las células de nuestro cuerpo, si se dispusiera alineado en vez de envuelto y empaquetado de manera apretada en los cromosomas, se extendería de la Tierra a la Luna, ida y vuelta, no una sola vez, sino... ¡más de un millón de veces! (3)

La súbita y generalizada aparición de acritarcos en el registro fósil da fe del gran éxito de las nuevas células, que eran probablemente comunidades entrelazadas de células dentro de otras células, surgidas hace unos 1600 millones de años. Adoptando la forma del primer plancton marino de este mundo.

Cualquier tipo de célula o tiene núcleo o carece de él; no se da un término medio. La brusquedad de su aparición en el registro fósil, la total discontinuidad entre formas vivas sin núcleo y con él, la enigmática complejidad de los orgánulos internos capaces de auto reproducirse hace pensar

que las nuevas células se formaron por un proceso fundamentalmente distinto de la mutación simple o de la transferencia genética bacteriana. El trabajo científico de las pasadas décadas ha demostrado que este proceso fue “la simbiosis”. Procariontes independientes penetraron en el interior de otros para digerir los desechos de la célula que los albergaba; sus productos de desecho eran utilizados, a su vez, como alimento por la célula huésped. Como resultado de esta íntima participación conjunta se establecieron relaciones permanentes: las células de las siguientes generaciones eran células adaptadas a la vida en el interior de otras células. Con el tiempo, estas poblaciones de bacterias que habían evolucionado conjuntamente se convirtieron en comunidades de microorganismos con una interdependencia tan arraigada que llegaron a ser, a efectos prácticos, organismos individuales estables (protistas). La vida había dado otro paso más hacia adelante, hacia el sinergismo de la simbiosis, dejando atrás el entramado de la libre transferencia genética. Se mezclaron organismos separados, creando nuevas unidades que eran superiores a la suma de sus componentes. (10)

Para explicar la evolución, Darwin nos habla de un proceso de “selección natural”. Este proceso ha sido ligado en demasía a la supervivencia del más fuerte, desechando la otra cara de la moneda que nos habla de la supervivencia del más reproductivo y más socialmente cooperante. (11)

Se ha hablado mucho más de la competencia (en la que el más fuerte es el que vence), que de la cooperación; pero determinados organismos aparentemente débiles a la larga han sobrevivido al formar parte de colectivos, mientras que los llamados fuertes, que no han aprendido nunca el truco de la cooperación, han ido a parar al montón de desechos de la extinción evolutiva.

Si la simbiosis es tan frecuente e importante en la historia de la vida como parece, habrá que reconsiderar la biología desde el principio. La vida en la Tierra no es de ninguna manera un juego en el cual algunos organismos ganan y otros pierden.

Nuestras propias células, necesitan actualmente de las antiguas bacterias intrusas para vivir y respirar. Nuestros antepasados dejaron sus huellas genéticas en las células que forman nuestro cuerpo. La historia de la primitiva fase puramente procariótica, se conserva de manera especial en tres tipos de estructuras intracelulares eucarióticas: las mitocondrias, los plástidos (cloroplastos) y los undulipodios. (10,12)

VIII. LYNN MARGULIS Y LA TEORÍA DE LA SIMBIÓGENESIS SERIADA

“La mayoría de la novedad biológica evolutiva proviene de los procesos simbiogénéticos” (9)

Definición de simbiosis: El botánico alemán Anton de Bary acuñó el término, explicando que era la vida en conjunción de dos organismos disimilares, normalmente en íntima asociación, y por lo general con efectos benéficos para al menos uno de ellos.

La simbiosis suele identificarse con las relaciones simbióticas mutualistas, que son aquellas en las que todos los simbiotes salen beneficiados. Por analogía, en sociología, puede referirse a sociedades y colectivos basados en la colectividad y la solidaridad.

Simbiogénesis, hace referencia al máximo grado de integración que sería aquel en el que las asociaciones desembocan en la transferencia de material genético y consecuente fusión de los simbiotes en un nuevo individuo. Material genético de uno de los simbiotes pasa a integrarse en el genoma del otro, surgiendo un individuo nuevo que integra a sus simbiotes.

Lynn Margulis, es una destacada bióloga estadounidense, considerada una de las principales figuras del evolucionismo. Es autora y defensora de la “Teoría de la Endosimbiosis Seriada (SET)” que describe el origen de las células eucariotas como resultado de sucesivas incorporaciones simbiogénicas de diferentes células procariotas.

Desde un principio, Margulis se sintió atraída por el mundo de las bacterias, que en aquel entonces eran consideradas solo en su dimensión de gérmenes de carácter dañino y patógeno, sin interés en la esfera del evolucionismo. Para ella el microcosmos bacteriano es el motor de la evolución. Margulis investigó en trabajos ignorados y olvidados para apoyar su primera intuición sobre la importancia del mundo microbiano en la evolución de la vida.

Esta teoría describe la endosimbiosis seriada en tres pasos:

Primera incorporación simbiogenética:

Una bacteria consumidora de azufre, que utilizaba el azufre y el calor como fuente de energía (arquea fermentadora o termoacidófila), se habría fusionado con una bacteria nadadora (espiroqueta) habiendo pasado a formar un nuevo organismo y sumaría sus características iniciales de forma sinérgica (en la que el resultado de la incorporación de dos o más unidades adquiere mayor valor que la suma de sus componentes). El resultado sería el primer eucarionte (unicelular eucariota) y ancestro único de todos los pluricelulares. El nucleoplasma de las células de animales, plantas y hongos sería el resultado de la unión de estas dos bacterias.

A las características iniciales de ambas células se le sumaría una nueva morfología más compleja, con una nueva y llamativa resistencia al intercambio genético horizontal. El ADN quedaría confinado en un núcleo interno separado del resto de la célula por una membrana. Habría nacido así la primera célula eucarionte.

Segunda incorporación simbiogenética:

Este nuevo organismo todavía anaeróbico, era incapaz de metabolizar el oxígeno, ya que este gas suponía un veneno para él, por lo que viviría en medios donde este oxígeno, cada vez más presente, fuese escaso. En este punto, una nueva incorporación dotaría a este primigenio eucarionte de la capacidad para metabolizar oxígeno. Este nuevo endosimbionte, originariamente bacteria respiradora de oxígeno de vida libre, se convertiría en las actuales mitocondrias y peroxisomas presentes

en las células eucariotas de los pluricelulares, posibilitando su éxito en un medio rico en oxígeno como ha llegado a convertirse el planeta Tierra. Los animales y hongos somos el resultado de esta segunda incorporación.

Tercera incorporación simbiogenética:

En la adquisición final de la serie generadora de células complejas, los respiradores de oxígeno engulleron, ingirieron, pero no pudieron digerir bacterias fotosintéticas de color verde brillante. La «incorporación» literal tuvo lugar tras una gran lucha en la que las bacterias verdes no digeridas sobrevivieron y la fusión completa prevaleció. Con el tiempo las bacterias verdes se convirtieron en cloroplastos. Estos productivos amantes del sol se integraron con los demás socios anteriormente independientes. Esta fusión final dio lugar a las algas verdes nadadoras. Estas antiguas algas verdes nadadoras son los ancestros de las células vegetales actuales; todos sus componentes individuales todavía están vivos y en buena forma, nadando, fermentando y respirando oxígeno. (9)

Desde su publicación, la teoría de la simbiogénesis seriada ha sido ampliamente debatida, fundamentalmente por sus novedosos conceptos sobre la naturaleza de los cambios evolutivos, que no se circunscriben a las mutaciones genómicas defendidas por los neo darwinistas, sino que con una visión global históricamente construida, se basa en el mundo evolutivo del microcosmos habitado por las bacterias y que han reinado en nuestro planeta durante un tiempo que es seis veces mayor al transcurrido desde la aparición de los multicelulares y 1400 veces mayor al de la permanencia del hombre sobre la Tierra, y cuyos cambios evolutivos, explicados por esta teoría no solo prepararon el terreno para la explosión cámbrica que dio lugar a la enorme diversificación de la vida, sino que hizo posible que el planeta entero, se transformara adoptando el modelo más viable para la posterior colonización por peces, reptiles, aves y mamíferos. Es decir que sin su extensa y admirable evolución, nosotros no existiríamos. (11)

“La endosimbiosis seriada”, opone el concepto de que la selección natural darwiniana no tuvo que

apoyarse necesariamente en la sobrevivencia del más fuerte, sino que introduce un nuevo concepto de la cooperación, de una simbiosis mutualista en que la agresión entre los eucariontes, se transforma en una tolerancia y luego en una integración tan fuerte que a lo largo del tiempo termina en una fusión permanente que reunifica su genética para constituir un organismo nuevo que no es la suma de los antiguos componentes sino la versión potenciada de sus mejores características consiguiendo así un definitivo salto evolutivo. (9)

IX. REPERCUSIONES EN LA MEDICINA CONTEMPORÁNEA

Si todas nuestras células eucarióticas tienen el sello atávico de esta endosimbiosis, ¿qué manifestaciones podríamos esperar, miles de millones de años después, que la medicina pueda identificar como derivada de nuestra “composición bacteriana”?

Recientemente revistas de indudable prestigio científico como Nature y The New England Journal of Medicine, han publicado importantes artículos que ponen en evidencia el origen bacteriano de nuestras mitocondrias y el novedoso rol que podrían jugar en la patogenia de la inflamación, a través de notables experimentos realizados por Qin Zhang, quien es investigador de la Escuela de Medicina de Universidad de Harvard, en Boston y sus colaboradores que titulan “Las Mitocondrias ¿el Caballo de Troya de la Inflamación?”, que desde el punto de vista médico no harían sino confirmar la validez de las teorías de Lynn Margulis y darles aplicación en la comprensión de importantes fenómenos patológicos. (13,14)

Estas publicaciones se resumen en lo siguiente:

Las mitocondrias, de acuerdo con lo postulado por Margulis, son descendientes endosimbióticas de las bacterias, bien toleradas por las células eucariotas en las que ahora sirven como usinas energéticas, después de millones de años de coevolución. Pero en casos de urgencia parece que pueden surgir tensiones en esta relación.

El sistema inmune innato es muy eficaz en el reconocimiento de patógenos. Este reconocimiento

se logra a través de “Etiquetas” de identificación molecular, referidas a patrones moleculares asociados a los patógenos modelos, que “marcan” a los microbios y no a las células del huésped. Estos patrones parecen ser críticos en la capacidad del microbio para infectar o sobrevivir. (14)

Las pruebas en muestras de plasma de los pacientes que han sufrido graves traumas muestran que DAMPS mitocondriales (o patrones moleculares asociados a los daños), se liberan a la circulación como resultado del daño tisular, donde activan los neutrófilos a través de receptores específicos para péptidos formilados. Esto desencadena la inflamación sistémica, daño tisular y sepsis aparente. Estos DAMPS mitocondriales interactúan con los receptores que forman parte de la respuesta inmune innata de moléculas conocidas como PAMPS (patrones moleculares asociados a patógenos), que se expresan en los microorganismos invasores, causando sepsis bacteriana. Este hallazgo parece explicar la aparente sepsis que a veces se asocia con trauma grave, incluso cuando no hay infección. (13)

El trauma es la principal causa de muerte prematura. La injuria provoca la activación de los polimorfonucleares, falla de órganos, la susceptibilidad a la infección y SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica). Durante mucho tiempo se pensó que la causa del SIRS era la translocación bacteriana del intestino isquémico, por el shock, a la circulación. Aplastamiento y quemaduras, sin embargo, causan SIRS sin shock. Así, las señales moleculares que unen la injuria a la inflamación permanecían no aclaradas. (13)

Durante la infección, la inmunidad innata se activa por PAMPS expresados en los microorganismos invasores. Receptores de reconocimiento de patrones reconocen PAMPS. Las proteínas bacterianas están característicamente N-formiladas, así los péptidos formilados activan los receptores quimioattractantes para péptidos formilados. Receptores tipo Toll responden a muchos PAMPS como por ejemplo el ADN bacteriano. Debido a que las mitocondrias evolucionaron a partir de bacterias saprofitas a endosimbiontes y a orgánulos; el genoma mitocondrial (ADNmt) contiene citosina-guanina-fosfato DNA repetidos con códigos para

synetizar péptidos formilados. Como el traumatismo mecánico rompe las células, los autores proponen la hipótesis de que la injuria podría liberar DAMPS mitocondriales en la circulación, activando la inmunidad e iniciando el SIRS. (13)

Para probar que el trauma libera moléculas mitocondriales en la circulación, se midió el ADN mitocondrial en el plasma de 15 pacientes con traumatismos graves (Score de Injuria Severa 12>25). El muestreo se hizo antes de la reanimación. Los pacientes no tenían heridas abiertas o lesiones gastrointestinales. El ADN mitocondrial de los pacientes de trauma estuvo notablemente elevado en comparación con los voluntarios.

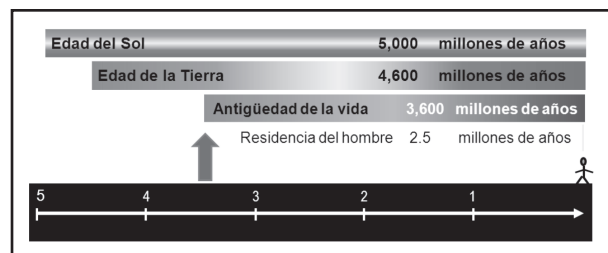
Se realizaron también ingeniosos experimentos en ratones que al inyectarles DMAPS (Patrones moleculares asociados a daño mitocondrial) ocasionaron cambios sistémicos compatibles con los observados en el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica. (13)

Esta observación sugiere una posible relación con otras condiciones inflamatorias estériles, tales como las enfermedades auto inmunes. Por otra parte, otras condiciones provistas por células moribundas tienen también potencial inflamatorio. Las estructuras liberadas por las células lesionadas, posiblemente promuevan inflamación durante la injuria de isquemia-reperusión de corazón, riñón, o cerebral, en la que la activación local de neutrófilos y nuevo daño tisular se produce cuando el flujo sanguíneo se restablece. Por último, las mitocondrias son probablemente liberadas en pacientes con enfermedades realmente infecciosas - en las que se produce sustancial muerte celular- y posiblemente contribuyen a la patología molecular de la sepsis. En suma, la identificación de las mitocondrias como instigadores de la inflamación puede dar lugar a un nuevo e inesperado candidato para el descubrimiento de fármacos. (14)

Estas comunicaciones son muy sugestivas e importantes que no harían otra cosa que probar, ahora con una utilidad médica de potencial insospechado, la indudable ligazón que nos integra a toda la biota terrenal, que a través de miles de

millones de años ha evolucionado por selección natural pero también por solidaridad y cooperación simbiótica, para contribuir a lo que somos: seres vivientes conscientes, minúsculos integrantes de un planeta y un universo que parece haber evolucionado con una programación inteligente a través de leyes físicas y biológicas, que recién estamos empezando a conocer y comprender, para conseguir el frágil mundo que permitió y sostiene la vida en todas sus formas, y por supuesto nuestra existencia y nuestro futuro, mundo que estamos obligados a respetar cuidar y preservar.

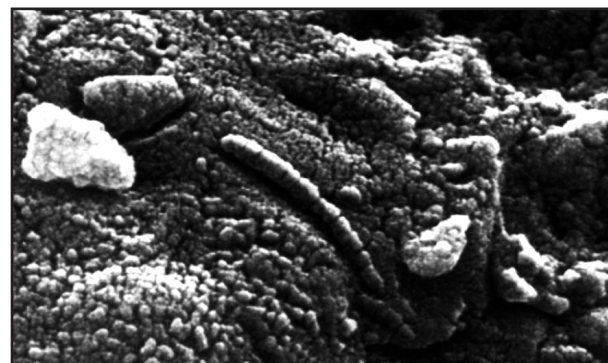
EL TIEMPO DE NUESTRO MUNDO



METEORITO MARCIANO ALLEN HILLS 84001



El ALH 84001 (Allan Hills 84001) es un meteorito de origen marciano que creó gran controversia debido al descubrimiento de indicios que sugieren la posible existencia de vida unicelular en el planeta Marte.



Con el uso de técnicas de M/E aparecieron estructuras que aparentan ser microfósiles calcificados de bacterias y otras pequeñas estructuras biológicas..

Alexander Oparin (Rusia 1894-1980)

En 1938, teorizó que la atmósfera primitiva estuvo formada por: Vapor de agua (H₂O), Dióxido de carbono (CO₂), Monóxido de carbono (CO), Nitrógeno (N₂), Metano (CH₄), y Amonio (NH₃).

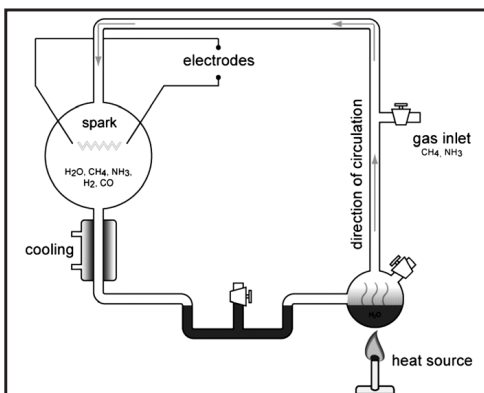
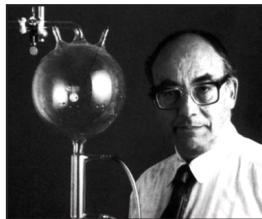


Al enfriamiento de la superficie de la tierra sucedieron torrenciales lluvias que formaron, junto con estos gases, los primeros mares: la "sopa primordial", a la que se vertía el magma de una intensa actividad volcánica. Sobre esta mixtura actuaba una superexposición la radiación ultravioleta (UV) que no era detenida por el ozono, entonces ausente.

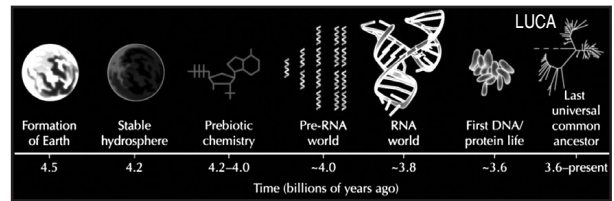


Stanley Miller (USA 1930-2007)

En 1953, S. Miller y H. Urey, pusieron a prueba la teoría de A. Oparin: un experimento que consistió en producir chispas eléctricas en un medio que reproducía la primitiva atmósfera terrestre en un circuito cerrado y luego de 8 días, se obtuvo un medio líquido rojizo conteniendo sustancias orgánicas y aminoácidos unidos en coacervados.



Las Etapas Primigenias de la Vida

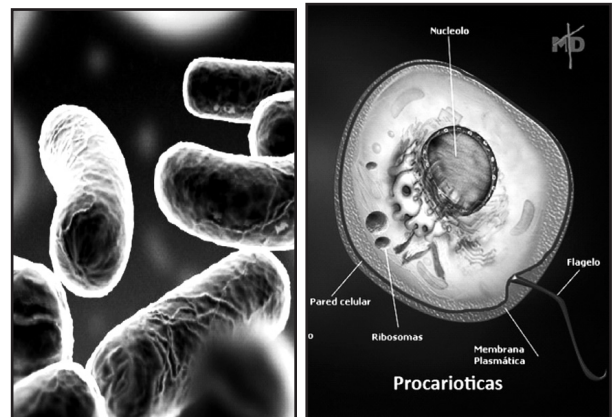


Durante un cierto periodo la Tierra primitiva estuvo poblada por moléculas vivas, «genes desnudos primordiales» de ácidos nucleicos capaces de autorreproducirse.

Un mundo precelular en el cual genes desnudos primordiales de ARN se reprodujeran a si mismos sin la ayuda de proteínas enzimáticas.

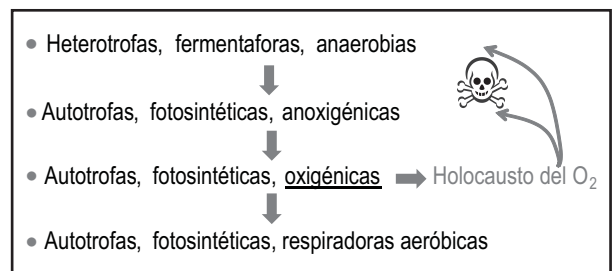
Al recubrirse de una burbuja y luego de una membrana bifásica se daría el gran salto hacia el Último Ancestro Universal Común (LUCA).

Características de LUCA



- Procariota
- Sí ADN y ARN
- No mitocondrias
- Heterótrofo
- Utilizador de CO₂H₂O, N, P
- Membrana celular
- Sí Ribosomas
- No cloroplastos
- Fermentador

Evolución Metabólica de las Bacterias: Holocausto del Oxígeno



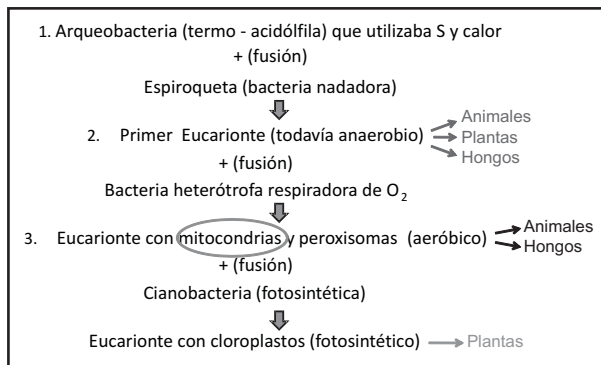
Lynn Margulis y La Teoría de la Simbiogénesis Seriada: La mayoría de la novedad biológica evolutiva proviene de los procesos simbiogénéticos (1967)

La bióloga estadounidense Lynn Margulis rescata los trabajos previos de Mereschovky, Portier y Wallin y en 1967 da a conocer su Teoría de la Endosimbiosis Seriada (SET) en la que se describe los pasos simbiogénéticos, seguidos por las células procariotas hasta la eclosión de las diferentes células eucariotas.

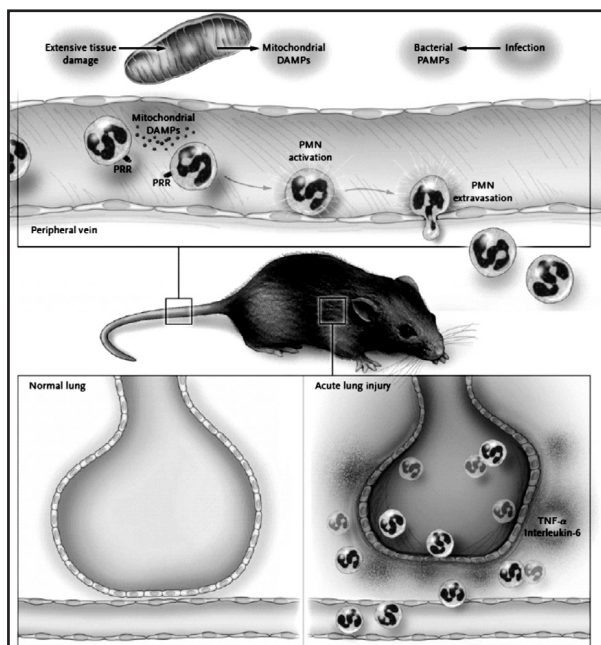


Journal of Theoretical Biology: «Origin of Mitosing Cells», 1967.

Evolución Celular Simbiogénética



Las Mitocondrias ¿Un Caballo De Troya?



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Hawking S. Historia del Tiempo: del Big Bang a los Agujeros Negros. 1ª Edición. México: Editorial Grijalbo; 1986.
- Hawking S, Mlodinow L. Brevísima Historia del Tiempo. 1ª Edición. Barcelona: Editorial Crítica; 2010.
- Margulis L, Sagan D. Microcosmos Cuatro Billones de Años de Evolución desde Nuestros Ancestros Microbianos. Barcelona: Tusquets Editores; 1995.
- Sánchez A, Planetas Extrasolares. En Lemarchand G, Tancredi G. Astrología: Del Gig Bang a las Civilizaciones. Disponible en <http://unesdoc.unesco.org/images/0019/001903/190398s.pdf> (fecha de acceso: 20 de Julio de 2011).
- Medina W. Sobre el Concepto Biológico de la Vida: Un ensayo Filosófico. Tesis Doctoral. Arequipa, Perú. Unidad de Postgrado Universidad Nacional de San Agustín; 2002.
- Lezcano A. El origen y la evolución temprana de la vida. En Lemarchand G, Tancredi G. Astrología: Del Gig Bang a las Civilizaciones. Disponible en <http://unesdoc.unesco.org/images/0019/001903/190398s.pdf> (fecha de acceso: 20 de Julio de 2011).
- McKay, David S.; et al. Search for Past Life on Mars: Possible Relic Biogenic Activity in Martian Meteorite ALH84001, Science 1996; Vol 273:924-930.
- Guzman M. El camino desde la química prebiótica hasta los ciclos metabólicos. En Lemarchand G, Tancredi G. Astrología: Del Gig Bang a las Civilizaciones. Disponible en <http://unesdoc.unesco.org/images/0019/001903/190398s.pdf> (fecha de acceso: 20 de Julio de 2011).
- Margulis L. Planeta Simbiótico Un Nuevo Punto de Vista Sobre la Evolución. Barcelona: Editorial Debate; 2002.
- Lario L, Lario S. El Origen de la Célula Eucariótica. Revista de biología.org; disponible en internet en <http://www.icesaludvet.com/descargas/El-origen-de-la-celula-eucariota.pdf> (Fecha de acceso: 20 de Julio de 2011).
- Darwin C. El Origen de las Especies. Barcelona: Reimpresión de la 3ª. Edición: Ediciones Zeus. 1970.
- Sampedro J. Deconstruyendo a Darwin. Los Enigmas de la Evolución a la Luz de la Nueva Genética. 1ª Edición. Barcelona 2006.
- Zhang Q, Raoff M, Chen Y. et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. Nature. 2010; Vol 464:104-107.
- Manfredi A, Rovere-Querini P. The Mitochondrion A Trojan Horse That Kicks Off Inflammation? NEJM. 2010; Vol 362:2132-2134.