

## SOBRE LA NATURALEZA Y LA FABRICACIÓN DE SERES VIVOS

*Juli Peretó*

*Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva*

*Departament de Bioquímica i Biologia Molecular*

*Universitat de València*

*pereto@uv.es - <http://www.uv.es/cavanilles/genevol>*

**Resumen:** Durante el desarrollo de la biología molecular parecía superfluo preguntarse qué es la vida. Sin embargo, en el contexto del estudio del origen de la vida se mantuvo vivo el interés sobre la esencia de la vida. Asimismo, algunos biólogos teóricos proponían modelos de vida mínima o exploraban la lógica de la organización biológica. En la era postgenómica existe un interés renovado en la reflexión sobre la naturaleza de la vida, entre otras razones, por la eclosión de la biología de sistemas o de la biología sintética. La posibilidad de fabricar seres vivos en el laboratorio sigue diferentes estrategias -desde la ingeniería o desde la tradición de la química prebiótica- para alcanzar objetivos biotecnológicos y biomédicos o para simular el origen de la vida. Pero el afán por entender el fenómeno biológico a través de su síntesis tiene más de cien años de antigüedad.

**Palabras clave:** genoma mínimo, biología sintética, definición de vida, origen de la vida.

**Abstract:** The question of what life is, seemed superfluous during the development of molecular biology in the last century, although the essence of life remained as a central question in the context of the study of the origin of life. Furthermore, models of minimal life or explorations on the logic of the biological organization were developed by theoretical biologists. In the postgenomic era, there is a renewed interest in the reflection on the nature of life, among other things, because of the eclosion of systems and synthetic biology. There are two main strategies for life fabrication in the laboratory -the engineering approach and the tradition of prebiotic chemistry- with biotechnological and biomedical aims or for simulating life's origin. But the pursuit of understanding the biological phenomenon throughout its synthesis is more than one hundred years old.

**Keywords:** minimal genome, synthetic biology, life definition, origin of life.

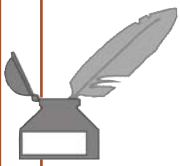
### INTRODUCCIÓN

Puede sonar paradójico, pero a los biólogos les ha interesado poco preguntarse ¿qué es la vida? Se han empeñado mucho más en describir y catalogar seres vivos que en interrogarse sobre la naturaleza del fenómeno vital. Al trazar la historia del concepto de vida algunos autores se han remontado a Aristóteles y más allá [1]. Sin embargo, el primer científico que se planteó las «condiciones esenciales de la organización para que pueda existir la vida» fue J. B. Lamarck, uno de los introductores del término 'biología' y un convencido de que todo en los seres vivos era cuestión de «fenómenos puramente físicos» (v. I, p. 362, [2]). Para Lamarck no bastaba con describir y estudiar las propiedades de

los seres vivos, sino que hacía falta desvelar el carácter esencial que diferencia los seres vivos de la materia inorgánica (v. I, p.191, [2]). Por todo ello, François Jacob sostiene que el 'concepto de vida' realmente no existía antes del siglo XIX [3].

Sin embargo, alguien como Charles Darwin no vio ningún problema en el hecho de que «la ciencia, hasta el presente, no ilumina la esencia o el origen de la vida», del mismo modo que no conocer la esencia de la atracción gravitatoria no impedía el avance de la física [4]. Es decir, para Darwin, era prematuro preguntarse qué es y cómo se originó la vida.

En tiempos más recientes, el despliegue de la biología molecular a lo largo del siglo XX aparcó durante décadas



el interés por la definición de vida, como bien han señalado Evelyn Fox Keller [5] y Michel Morange [6]. La vida se describe en términos moleculares y esto parece suficiente para avanzar en su comprensión: según James Watson, Francis Crick entró en el pub Eagle, muy cercano a los laboratorios Cavendish de la Universidad de Cambridge donde construyeron el modelo de la doble hélice del DNA, diciendo en voz alta que habían descubierto el secreto de la vida [7].

Preguntarse 'qué es la vida' fue para los biólogos moleculares un asunto marginal, pese a que algunos de los protagonistas de estos avances reconocieron retrospectivamente la influencia de un librito publicado en 1944 por Erwin Schrödinger titulado, precisamente, *¿Qué es la vida?* [8]. Con todo, Schrödinger buscó la respuesta en el lugar equivocado (la física subatómica) ignorando el mar donde había que bucear: la química (véanse las críticas implacables de Linus Pauling y Max Perutz en [9]).

En cualquier caso, el programa de investigación sobre el origen de la vida, en marcha desde el trabajo pionero de Aleksandr I. Oparin iniciado en la década de 1920, mantuvo viva aquella pregunta marginada por la biología molecular. El bioquímico ruso estableció una conexión estrecha entre la definición de vida y su origen evolutivo, pues para él «una comprensión de la naturaleza de la vida es imposible sin un conocimiento de la historia de su origen» [10].

¿Pero la descripción molecular de la vida bastaba para comprenderla? La era postgenómica nos muestra con toda la crudeza que no es así, que por muchos genomas que acumulemos en las bases de datos, nuestra comprensión de la vida apenas si avanza: demasiada información para tan poco conocimiento. Pues el límite ahora no está en la tecnología necesaria para recoger y acumular datos, sino en nuestra capacidad de llegar a conclusiones relevantes a partir de tanto dato. ¿Cómo superar esta colosal dislocación?

Hoy existe un interés renovado por comprender la esencia del ser vivo y cómo aplicar este avance teórico. Algunos de los frentes abiertos son: (a) el interés creciente en el desarrollo de una biología de sistemas —una forma de *pensar* los sistemas biológicos, un intento de obtener conocimiento a partir de las montañas de datos genómicos o de otro tipo— o en la denominada astro- o exo-biología; (b) la popularización de modelos infrabiológicos, como la hipótesis del mundo del RNA para las etapas tempranas de la evolución celular; (c) el desarrollo de las aproximaciones computacionales a la vida (la llamada vida artificial, ALife); o (d) el entusiasmo que ha desatado la posibilidad de sintetizar, a corto plazo, un ser vivo en el laboratorio, lo que se conoce como *biología sintética*.

En este artículo repasamos algunos avances significativos en el empeño de definir la vida, los antecedentes históricos del interés científico en sintetizar vida y los principales enfoques actuales para hacer realidad esta ambición prometética.

## ¿QUÉ ES LA VIDA?

*¿Qué era la vida? Nadie lo sabía [...] parecía que la vida tenía vedado comprenderse a sí misma.*

Thomas Mann *La montaña mágica* (1924)

Una manera de orientarse en la extensa bibliografía sobre la definición de vida y, sobre todo, en la heterogeneidad de las formulaciones (para ejemplos recientes, véase [11]) es plantearse qué tipo de respuesta se prefiere. Por un lado, puede interesar una definición descriptiva, con el objeto de diseñar criterios demarcadores o métodos diagnósticos que permitan reconocer un objeto como vivo. Tal sería el caso de la exobiología o de la biología sintética: identificar un segundo ejemplo de vida hallado en otro planeta o fabricado en un laboratorio.

Por otro lado, movidos por razones más fundamentales, nos puede interesar una definición esencialista, buscar aquello que comparten todas las formas de vida conocidas, ese mínimo común expresado mediante conceptos tentativamente universales con un alto valor explicativo.

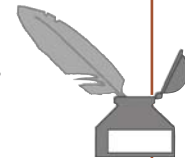
Aunque alguien podría preguntarse, con Evelyn Fox Keller, qué interés tiene realmente saber si algo está vivo o no y si esto tiene que ver más con convenciones humanas que con categorías naturales (p. 285 y ss. en [5], p. 45 y ss. en [11]). Algunos autores incluso han aportado argumentos filosóficos en contra de la mera posibilidad de definir la vida.

## La vida individual y la colectiva

Diversos autores han puesto el énfasis en caracterizar el ser vivo en su vertiente individual. El concepto de autopoyesis propuesto por Humberto Maturana y Francisco Varela nos puede servir de guía. Según estos autores un sistema autopoyético molecular representa la organización viva mínima, entendida como una red de procesos de producción (síntesis y destrucción) de componentes de manera que éstos continuamente regeneran la red que los produce y constituyen el sistema como una unidad claramente separada y diferenciada del medio [12].

A pesar de su nivel de abstracción, fácilmente podemos relacionar el concepto de autopoyesis con el hecho de que los seres vivos sean sistemas termodinámicos abiertos alejados del equilibrio, que en su interior existan redes metabólicas y que haya una frontera física que separe ese interior metabólico del exterior (membrana) que, a su vez, es producto de dicha red metabólica.

En principio, una entidad autopoyética puede crecer y llegar a reproducirse por división. Estos fenómenos se han simulado en experimentos químicos sencillos (recapitulados en [13]). Según esta definición, una vesícula autorreproductiva que generase los componentes de su membrana desde su interior, estaría viva.



Pero es evidente que la autopoiesis no captura todos los aspectos fundamentales de la vida: todos los seres vivos formamos parte de un torrente histórico por donde fluye información digitalizada en forma de polímeros de DNA que pasan de una generación a la siguiente. Somos el resultado de una larga historia evolutiva en la que el tiempo y el azar han ido esculpiendo los genomas.

Este aspecto histórico-colectivo de la vida lo ha tratado de recoger la definición que ha venido usando la NASA en su programa de exobiología desde 1992, una adaptación de la llamada 'definición genética' de Carl Sagan: «la vida es un sistema químico automantenido capaz de evolucionar darwinianamente» (es decir, por selección natural) (véase el prólogo de Gerald F. Joyce en [14]). Las propiedades fundamentales del sistema serán, pues, de acuerdo con el paradigma neodarwinista, la variabilidad de cualidades y su herencia, en contraste permanente con las condiciones ambientales. Según esta definición, una población de moléculas de RNA autorreplicativas estaría viva.

Con el objeto de ser más precisos respecto al tipo de organización que mostraría estos aspectos fundamentales de los seres vivos, individuales e histórico-colectivos, propusimos la siguiente definición: «un ser vivo es cualquier sistema autónomo con capacidades evolutivas abiertas» [15].

Un sistema autónomo está alejado del equilibrio y se mantiene a sí mismo mediante una organización basada en un conjunto de acoplamientos termodinámicos entre los procesos internos de autoconstrucción y los de interacción con su entorno. Por otro lado, la capacidad de evolución abierta es el potencial del sistema para reproducir su dinámica funcional y originar una variedad ilimitada de sistemas equivalentes sin un nivel superior de complejidad organizativa (aparte de las restricciones impuestas por unos recursos finitos y unas leyes fisicoquímicas universales).

Esta definición no sólo nos permite discutir qué tipo de sistemas químicos y qué requerimientos mínimos se necesitan para mostrar estas propiedades fundamentales sino que, siguiendo los postulados de Oparin, nos permite trazar una explicación genealógica de la propia definición (véase el apartado 5 en [15]). De la primera aproximación se pueden derivar protocolos experimentales para analizar muestras de vida putativa. A partir de la segunda se pueden marcar los hitos hipotéticos de la transición de la evolución prebiótica a la biológica, a través de estadios proto- o infrabiológicos [15, 16].

### Estar vivo y ser un ser vivo

Hemos hecho un esfuerzo de reunir en una misma definición la cualidad de subsistir, de *estar vivo* en unas determinadas condiciones y contrarrestar la muerte individual mediante un flujo incesante de materia y energía, y el hecho de ser un *ser vivo*, es decir, pertenecer a una especie con una historia evolutiva, bajo la

amenaza de la extinción colectiva. Somos, pues, materia con dos biografías: la individual, que se despliega en un programa ontogenético, y la colectiva, resultado de una descendencia filogenética.

El biólogo teórico Tibor Gánti ha introducido la idea de criterios de vida y ha distinguido entre criterios absolutos (o reales) y potenciales de lo viviente [17]. No se trata de definiciones de ser vivo sino más bien de una demarcación taxonómica para clasificar objetos. Esto permite separar bien las diversas situaciones (estar y ser vivo) y solucionar los casos situados en la frontera, tan recurrentes: ¿están vivos un animal estéril o las células que no se dividen? ¿y los virus?

Entre los criterios absolutos de lo vivo, Gánti cuenta la individualidad (la unidad que posee un ser vivo con propiedades que no son exhibidas por sus partes), el metabolismo, la estabilidad ante los cambios ambientales, la posesión de un subsistema informativo y la regulación de sus procesos internos. Los criterios potenciales de lo viviente para Gánti son: el crecimiento, la reproducción, la herencia y la mortalidad.

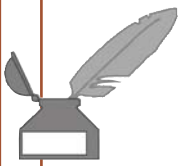
Eörs Szathmáry ha difundido el pensamiento de Gánti y, para refinar su propuesta, ha sugerido la idea de unidades de vida (que cumplen los criterios absolutos de Gánti) y de unidades de evolución (que reúnen las condiciones para evolucionar por selección natural) ([18], p. 107 y ss. en [11]). La intersección entre unidades de vida y de evolución está ocupada por cualquier organismo que cumpla todos los criterios, absolutos y potenciales (por ejemplo, las bacterias de vida libre). Pero podemos encontrar casos de unidades de vida que no pueden evolucionar (un animal estéril) o unidades de evolución que no verifican algunos criterios absolutos (un virus).

En términos genealógicos, nosotros hemos propuesto que, en sus orígenes más remotos, los sistemas químicos automantenidos primero debieron aprender a 'estar' vivos para poder incorporar la evolución por selección natural y llegar a 'ser' seres vivos. [15, 16]

### Despertar del sueño cartesiano

Para René Descartes un animal es una máquina, literalmente (cap. 5 en [1]). No cabe duda que el mecanicismo cartesiano, aliado con el reduccionismo inherente a la biología molecular, ha dado unos frutos científicos notables. Pero hay que reconocer las limitaciones de estas concepciones. Los seres vivos, por razones fundamentales que veremos a continuación, no son como las máquinas y la comprensión completa de su funcionamiento no vendrá del análisis exhaustivo de sus partes, ni siquiera tratando de recomponerlas burdamente.

En su primera obra sobre el origen de la vida, Oparin plantea una lista de propiedades manifestadas por los seres vivos (organización definida, metabolismo, reproducción y excitabilidad), ninguna de las cuales les es exclusiva, pues es posible encontrarlas en la naturaleza inanimada [19]. La conclusión de Oparin es que



«la singularidad, la especificidad de los organismos vivos consiste sólo en que en ellos se han reunido en una combinación extremadamente complicada numerosas propiedades y características que están presentes separadamente en diferentes cuerpos inertes.» (p. 58 en [19]). Para el bioquímico ruso, encontrar las condiciones que permitieron en la Tierra primitiva la combinación especial y específica de propiedades que vemos en los seres vivos equivaldría a explicar el origen de la vida.

Otro modo de verlo es considerar que la naturaleza de la vida está distribuida en diferentes subsistemas, ninguno de los cuales exhibe todas las propiedades atribuidas a los seres vivos. Sólo emergen dichas propiedades cuando se combinan y acoplan todos los subsistemas. Siguiendo el modelo del quimiotón de Gánti [17] y la terminología de Szathmáry [20] podemos establecer tres subsistemas infrabiológicos: el metabolismo, la membrana (*boundary*) y el molde de los registros genéticos (*template*). Como veremos más adelante, la simulación experimental permite cierta combinatoria entre ellos, con el objeto de explorar posibles etapas tempranas de la evolución celular [20].

No podemos acabar este apartado sobre la esencia de la vida sin referirnos a las ideas de Robert Rosen. Aunque su teoría de los sistemas ( $M,R$ ) (metabolismo, reparación o, mejor, reemplazamiento) es muy abstracta e inaccesible, tenemos que agradecer a Athel Cornish-Bowden y sus coautores el esfuerzo que hacen para acercarnos a sus interesantes ideas (para una introducción véase [21] y [22]). Si la idea de autopoiesis pone el énfasis en la organización estructural del organismo y la existencia de una barrera física que separa el interior del exterior, la de los sistemas ( $M,R$ ) incide en la lógica de la organización expresada en términos matemáticos.

Una de las observaciones clave es obvia, aunque nunca se toma en consideración: todos los enzimas necesarios para que un organismo viva tienen que ser producidos por el mismo organismo. Esto conduce a la llamada circularidad metabólica, o dicho en términos más actuales: el metaboloma es un producto del proteoma y, a su vez, éste es un producto del metaboloma.

En efecto, los enzimas tienen una vida finita y tienen que ser permanentemente resintetizados a partir de componentes del propio organismo (desde dentro). Esto nos lleva de inmediato a lo inadecuado que es comparar organismos y máquinas. Todos los artefactos necesitan agentes externos que los diseñen, fabriquen y mantengan. En un organismo, el reemplazamiento de sus componentes (y en buena medida, su construcción) es una función interna, sin ninguna ayuda exterior. Rosen lo expresó así: «Un sistema material es un organismo si y sólo si es cerrado respecto a las causas eficientes» (citado en [21]). Hay, pues, una diferencia esencial entre organismos y máquinas que no se debería obviar en el contexto de la biología sintética.

## LAS VIEJAS PROMESAS DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA

*Resultó que aquella vegetación era de origen completamente mineral [...] resultado de un proceso físico llamado "presión osmótica" [...] me guardaré de decir si aquel espectáculo era digno de reír o de llorar.*

Thomas Mann *El doctor Faustus* (1948)

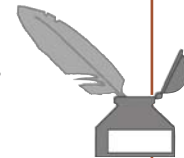
Si realizamos una búsqueda en Internet usando los términos 'biología sintética' observaremos que en los últimos pocos años se ha producido una verdadera explosión de entusiasmo colectivo alrededor de la posibilidad de la fabricación de vida. Pero ni los términos en sí mismos, ni los anhelos tras los que se desarrollan los proyectos científicos de obtener vida en el laboratorio, son nuevos. Tienen más de un siglo de existencia [23].

Hubo un tiempo en el que el debate sobre la esencia de la vida basculaba entre la importancia de la forma (en la más pura tradición aristotélica) o la de la base material que constituía los seres vivos (el protoplasma de Thomas H. Huxley, por ejemplo). Científicos activos en la transición del siglo XIX al XX, como Stéphane Leduc o Alfonso L. Herrera, perseguían la comprensión del fenómeno vital a través de la generación de la forma, a partir de ingredientes minerales bajo la acción de activadores puramente físicos y químicos. Los jardines químicos de Leduc o la plasmogenia de Herrera son dos ejemplos del empeño de comprender qué es la vida a través de la síntesis, más que del análisis, del reduccionismo que empezaba a cosechar éxitos con el nacimiento de la bioquímica [24]. Es más, en 1912 Leduc tituló uno de sus libros como *La biologie synthétique* [25]. Después de invocar los éxitos de la química orgánica sintética, Leduc interroga al lector: «¿en qué es menos admisible intentar hacer una célula que intentar hacer una molécula?» (p.14 en [25]).

Autores como Herrera o Leduc querían demostrar que no existía una frontera insalvable entre la materia inerte y la viva, pues la generación de formas vivas era un fenómeno estrictamente natural. Y aunque en retrospectiva sus experimentos nos puedan parecer ahora absurdos, en su contexto fueron un episodio notable en la historia de las explicaciones biológicas y una confrontación rigurosa con el vitalismo (cap. 1 en [5]). No hay más que leer las furibundas reacciones desatadas por sus trabajos en los escritos de científicos católicos europeos, como los padres Agostino Gemelli, Jean Maumus o Jaume Pujiula [26].

Sin embargo, el verdadero enemigo para estos sacerdotes biólogos fue Jacques Loeb, descubridor de la partenogénesis artificial (1899) y uno de los fundadores de la química de proteínas. Loeb fue catedrático de fisiología en la Universidad de Chicago y le guiaba un espíritu ingenieril aplicado a la biología: podemos entender las cosas si las podemos fabricar [27]. De hecho, Loeb consideraba que la producción de vida en el laboratorio era el objetivo último de la biología (véase el capítulo de conclusiones en [28]). Un logro científico que él reservaba a los investigadores más jóvenes, únicos capaces de





llevar a cabo tamaña transición de paradigma. Desaparecida esta generación de científicos sin haberlo conseguido, sus biznietos puede que lo logren pronto.

### LOS NUEVOS RETOS DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA

*Tras noches y días de increíble labor y fatiga, conseguí descubrir el origen de la generación y la vida; es más, yo mismo estaba capacitado para infundir vida en la materia inerte.*

Mary Shelley *Frankenstein o el moderno Prometeo* (1818)

*El eobionte que yo pretendía crear tenía que ser la forma de vida independiente más sencilla posible [...] he eliminado una frontera metafísica al borrar el límite entre la química y la biología.*

Harry Mulisch *El procedimiento* (1998)

¿Qué significa 'biología sintética' un siglo después de los empeños de Leduc o Herrera en el laboratorio, o del mensaje visionario de Loeb? No cabe duda que el avance en la descripción de la vida y su manipulación a escala molecular ha sido espectacular [29]. Con estas herramientas y conocimientos, metidos de lleno en la era postgenómica, ha resurgido el interés en la cuestión de la naturaleza y fabricación de la vida. Parece como si, de pronto, un extenso grupo de gente, con formaciones muy diversas, se haya puesto de acuerdo en que la ciencia está ya en condiciones de sintetizar vida en el laboratorio. Pero, ¿se interrumpió por completo este interés científico a lo largo del siglo xx?

A pesar de lo afirmado por Keller [5] y Morange [6] respecto al abandono de la cuestión de la definición de la vida por parte de los biólogos moleculares, sí que hubo una comunidad de científicos que se siguió interrogando 'qué es la vida' y que consideraba fundamental su síntesis: muchos de los que han trabajado en el programa de investigación sobre el origen de la vida han seguido, implícita o explícitamente, este paradigma opariniano.

En su primer libro traducido al inglés, Oparin sostiene que «la síntesis artificial de objetos vivos es una meta remota, pero no inalcanzable,» en el camino hacia el conocimiento definitivo de la naturaleza de la vida (p. 252 en [30]). Del mismo modo Haldane, cofundador del estudio científico del origen de la vida, afirma que todas sus propuestas en este asunto son especulativas, y «lo seguirán siendo mientras no se sinteticen criaturas vivientes en el laboratorio bioquímico» (p. 9 en [31]).

Cuando en 1953 Stanley L. Miller publicó los resultados de sus experimentos de simulación de la síntesis orgánica en la atmósfera primitiva y fundó la química prebiótica, los medios de comunicación también lo presentaron como un logro en el camino de la síntesis artificial de vida, un error que hoy en día se sigue cometiendo [32]. A pesar de estos abusos, es cierto que el objetivo final de la química prebiótica es la simulación de los procesos que darían lugar a seres vivos simples, como una demostración culminante de la plausibilidad química del origen de la vida [33].

Pero en los últimos años, el programa de investigación sobre el origen de la vida se ha visto eclipsado por las propuestas hechas desde diferentes ámbitos, científicos e ingenieriles, que reclaman la biología sintética como un campo propio y emergente. Científicos e ingenieros, convenientemente amplificados por periodistas (por ejemplo, [34]) e impulsados por agencias de financiación poderosas (por ejemplo, [35]), han proclamado a los cuatro vientos las posibilidades, tal vez exageradas, de la fabricación de organismos a la carta.

Para guiarnos en los proyectos de biología sintética, tanto los que son continuadores de la química prebiótica dentro de la tradición opariniana como los que se presentan como una nueva área de investigación y desarrollo tecnológico, proponemos una metáfora literaria.

### Frankenstein y Werker: dos estrategias para la fabricación de un ser vivo

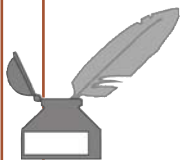
Cuando Mary W. Shelley publicó su famosa novela *Frankenstein o el moderno Prometeo* en 1818 [36] dejó claro que lo que allí se explicaba no era considerado imposible por los científicos de la época y cita, por ejemplo, al doctor Erasmus Darwin, el abuelo del célebre naturalista. Víctor Frankenstein es un científico que investiga sobre la posibilidad de infundir la vida a la materia inerte. Pero para ello utiliza seres muertos, fragmentos de cadáveres. Por tanto, Frankenstein descubre el modo de devolver la actividad vital a materiales que han estado vivos.

Ciento ochenta años después, el novelista holandés Harry Mulisch narró en *El procedimiento* [37] la historia de Víctor Werker, un científico capaz de fabricar células muy simples ('eobiontes') a partir de compuestos químicos, como ciertas arcillas. Mulisch se inspira en investigaciones reales sobre el origen de la vida. Obviamente, ambas novelas nos muestran las consecuencias que sufren aquéllos que 'juegan a ser Dios'. Pero lo que interesa aquí es que tanto Frankenstein como Werker son científicos serios y rigurosos que persiguen un mismo objetivo partiendo de paradigmas diferentes.

Así, por utilizar los términos de Keller [5], Frankenstein persigue la síntesis artificial de vida –un procedimiento artificial para devolver la vida a un ser que estuvo vivo–, mientras que Werker busca la síntesis de vida artificial –una vida artificial de carácter muy simple que se parezca a la que emergió en la Tierra primitiva. Dicho de otro modo, se puede buscar la fabricación de seres vivos usando partes ofrecidas por los seres existentes ('de arriba a abajo') o sintetizar formas elementales de vida implementando químicamente conceptos fundamentales, como la autopoyesis o la autorreplicación ('de abajo a arriba') [23].

### À la Frankenstein: síntesis artificial de vida o de arriba a abajo

Podríamos definir esta biología sintética como la ingeniería genética y metabólica de la era postgenómica [23], es



decir, la ingeniería biológica puesta en el contexto de la biología de sistemas. Así, una diferencia fundamental con la ingeniería genética clásica es que ahora podemos conocer la totalidad del paisaje genético de una célula e inferir las redes metabólicas o de interacción entre proteínas. Una etapa que antes no se daba es la de la simulación computacional, previa a la intervención experimental. En efecto, los modelos teóricos cuantitativos y las simulaciones tienen un notable protagonismo en este tipo de enfoque de la biología sintética hasta convertirse en una seña de identidad [38].

Uno de los casos más llamativos en este ámbito es el de las propuestas de la comunidad de ingenieros del MIT que han lanzado la idea de la estandarización y catalogación de las llamadas 'partes' intercambiables (*BioBricks* <<http://www.biobricks.org>>), que se puedan combinar para diseñar nuevos circuitos genéticos y metabólicos, nuevas propiedades en las células receptoras que actuarían como un mero 'chasis'.

La crítica fundamental que se puede hacer a este enfoque es el abuso de la comparación entre células y computadores (véase, por ejemplo, fig. 1 en [39]). Como hemos visto, hay razones muy profundas que diferencian el funcionamiento de las máquinas y las células vivas. Además, no es de esperar que las 'partes' biológicas (sean proteínas, como factores de transcripción, o secuencias promotoras u otros elementos) tengan un comportamiento totalmente fiable y predecible en cualquier contexto. Es decir, es más que dudoso que sean totalmente intercambiables. Puede que una proteína actúe de una determinada manera en un contexto en el que la hemos caracterizado y manifestar otras propiedades o funciones en un contexto diferente. Si algo está emergiendo con fuerza del análisis postgenómico de la vida celular es que muchas proteínas tienen más de una función (*moonlighting* o pluriempleo) y, en la mayoría de los casos apenas si les atribuimos sólo una. Por tanto, no se puede descartar que emerjan nuevas e inesperadas propiedades al reunir 'partes' que fueron caracterizadas en otro contexto diferente [40].

Otra vía para emular a Frankenstein a escala celular es la tomada por Craig Venter que trata de definir un genoma mínimo sobre el que se puedan añadir a voluntad paquetes de información que reconfiguren las funciones celulares de manera orientada hacia un objetivo biotecnológico. Sin duda, lo más inmediato es hacer listas de genes que constituyan el mínimo conjunto de información genética necesaria y suficiente para la vida celular en unas condiciones determinadas.

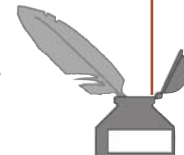
Las bacterias parásitas o las simbioses intracelulares han sufrido un proceso de reducción genómica muy notable. Comparando diversos genomas reducidos y las listas de genes esenciales determinados experimentalmente, hemos propuesto un conjunto de 208 genes para un genoma mínimo de una bacteria en un ambiente químicamente rico [41, 42]. Este genoma contiene la información para un metabolismo heterotrófico mínimo que es estequiométricamente coherente [43].

La dependencia de la complejidad de la red metabólica con la complejidad del entorno hace que realmente no exista un genoma mínimo, sino tantos como ambientes se puedan imaginar. La idea de célula mínima, cuya simplicidad es función de la complejidad ecológica, fue introducida por Harold J. Morowitz [44] y en nuestro grupo estamos desarrollando métodos cuantitativos que permitan establecer una jerarquía de complejidad en redes metabólicas mínimas. Por otra parte, el estudio de más bacterias (y consorcios bacterianos) endosimbiontes puede enriquecer nuestro conocimiento sobre las diferentes maneras por las cuales la evolución ha alcanzado un genoma mínimo en ambientes muy diferentes. Esta información puede ser de gran utilidad en el contexto de esta biología sintética de orientación genómica [45].

El grupo de Venter ha determinado los genes esenciales de una de las bacterias cultivables de genoma más pequeño que existe, *Mycoplasma genitalium*, [46] y ha presentado una patente sobre la lista de 381 genes [47]. Este hecho ha desatado la polémica (nótese cómo el titular del comentario de *Science* [48] confunde 'genoma' con 'organismo'). Por otro lado, el mismo grupo ha conseguido sintetizar químicamente el genoma completo de dicha bacteria de 582.970 pares de bases, bp [49] (éste es el trabajo que desató el entusiasmo periodístico a finales de enero de 2008), una meta más tecnológica que científica. En efecto, si se quiere fabricar *de novo* un genoma, se han de desarrollar técnicas de síntesis química de polidesoxinucleótidos (los polímeros constituyentes de los genomas) que lo hagan cada vez más rápido, fiable y barato posible.

¿Qué más hay que hacer? No sólo hay que fabricar un genoma, suponiendo que sabemos la lista de genes: en qué orden hay que ponerlos, qué secuencias reguladoras ha de contener y en qué posición, etc. También hay que introducir el genoma en una célula sin genoma que actúe de plataforma para su expresión. El grupo de Venter ha conseguido el 'transplante de genomas' en un caso muy especial: el genoma de *M. mycoides* (1,08 millones de bp) fue introducido en células de *M. capricolum*. Por razones desconocidas, las células receptoras pierden su genoma a favor del recibido y manifiestan un fenotipo (por ejemplo, el proteoma) derivado del genoma transferido [50]. No es probable que estas observaciones se puedan generalizar a otros sistemas celulares. Entre otros detalles técnicos, hay que recordar que las Mycoplasmatales son las únicas bacterias que carecen de pared celular, circunstancia que en su caso facilita la entrada del DNA foráneo.

¿Cuál es la meta que se persigue? Si al final disponemos de un sistema celular que admita y exprese genomas sintetizados químicamente, se podrían diseñar combinaciones de genes que confiriesen a la célula artificial propiedades de interés biotecnológico o biomédico. Para esto, obviamente, todavía falta mucho trabajo teórico y experimental. En todo caso, convendría superar esta visión un tanto simplificadora de la



complejidad biológica. Porque no debemos olvidar que *no todo está en los genes*. La complejidad celular se rige por un determinismo impredecible: la propia célula y su interacción con el entorno todavía encierran grandes incógnitas.

### ¿A la Werker: síntesis de vida artificial o de abajo a arriba

Como hemos dicho, existe una larga tradición científica que ha seguido esta estrategia, teórica y experimentalmente. De los postulados de Oparin y Haldane a la química prebiótica fundada por Miller, pasando por modelos como el quimiotón de Gánti. Así, éste puede servir de guía para la construcción de sistemas vivos artificiales (p. 140 en [17]) o algo que se le parezca mucho. Podemos aceptar los tres subsistemas infrabiológicos básicos antes mencionados –metabolismo, membrana y polímeros replicativos– [18], pero el gran reto es configurarlos químicamente y establecer combinaciones entre ellos. Por orden de éxito hasta la fecha: redes químicas que sostengan polímeros autorreplicativos (no tenemos ejemplos), vesículas derivadas de reacciones sencillas ubicadas en su interior [13], o vesículas que contengan polímeros autorreplicativos. Los sistemas experimentales publicados hasta la fecha se acercan mucho a este tercer tipo sin alcanzarlo todavía [51]. Podría incluso establecerse una jerarquía: protocélulas automantenido, autorreproductivas o con capacidad de evolución [52] dependiendo del grado de complejidad química implementado. Qué duda cabe que lo más difícil será encontrar la manera en que los tres subsistemas, que podemos simular en el laboratorio por separado, se acoplen armoniosamente entre sí. Como ha reconocido Morange (p. 65 en [11]) siguiendo la estela de Oparin [19], esto sería dar en el clavo de una cuestión clave del origen de la vida.

Jack W. Szostak, David P. Bartel y Pier Luigi Luisi son tres protagonistas destacados de la implementación química de dos de los tres subsistemas infrabiológicos (a saber, ribozimas como modelo de polímeros replicativos y vesículas como modelo de células simples). Invitados por la revista *Nature* publicaron en 2001 un verdadero programa de investigación para la síntesis de vida artificial, de abajo a arriba [33]. Los cimientos experimentales para este logro ya están puestos (véase revisión reciente en [52]), aunque se necesita saber mucho más tanto sobre evolución de RNA en el tubo de ensayo como de biofísica de membranas y vesículas.

En esencia, se trataría de conseguir vesículas autorreproductivas que contuviesen al menos dos ribozimas: una con actividad RNA polimerasa RNA dependiente (es decir, que sea capaz de copiar un molde de RNA, tanto a sí mismo como a la segunda ribozima); otra con una actividad capaz de catalizar la síntesis de las moléculas constituyentes de la membrana de la vesícula.

Por supuesto hay muchos problemas pendientes. Por citar sólo uno: ¿cómo tendrían acceso estas ribozimas

a los monómeros constituyentes del RNA y a los precursores moleculares de los componentes de la membrana, teniendo en cuenta que éstas suelen ser barreras de permeabilidad eficaces? Se entiende que estos precursores están en el exterior y que han de ser suministrados por el experimentador. De llegarse a sintetizar un sistema químico como el anterior, ¿diría usted que estamos ante un ser vivo?

### CONSIDERACIONES FINALES

La biología sintética merece una atención epistemológica crucial en este momento y las primeras reflexiones ya se han publicado [23,53]. El proyecto europeo TARPOL (fecha de inicio, verano de 2008), liderado por Andrés Moya desde la Universitat de València, concentra el esfuerzo de dieciocho grupos de investigación interesados, entre otras cosas, en este enfoque conceptual. TARPOL también contempla las consideraciones éticas y de bioseguridad que ya han empezado a suscitarse [54,55].

Sería un desperdicio intelectual ignorar los beneficios científicos que puede reportar la biología sintética en favor del supuesto beneficio tecnológico a corto plazo. Esta es la opinión de algunos destacados líderes de la biología sintética en la línea más dura de la ingeniería, como es Drew Endy. Sus provocadoras declaraciones menospreciando el avance del conocimiento que pueda suponer la biología sintética (especialmente, pero no sólo, la que va de abajo a arriba) son una muestra del desaliño intelectual que algunos profesan [56].

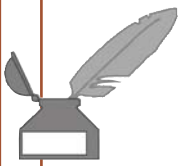
Parece más inteligente aprovecharse de todas las estrategias y repasar un poco la historia. Hay muy buenos ejemplos de aquello que se puede aprender a través de la síntesis y que nos es inaccesible sólo por medio de la observación y el análisis. Uno de los mejores quizás sea la síntesis química de la vitamina B12 que permitió establecer las reglas de Woodward-Hoffmann sobre la simetría de los orbitales moleculares [23].

A la biología sintética todo el mundo le supone el éxito en proyectos biotecnológicos o biomédicos. Pero como ha sugerido Szathmáry [57], ojalá podamos medir también su éxito porque hemos entendido algún aspecto fundamental de la esencia de la vida.

### AGRADECIMIENTOS

El autor agradece las muchas conversaciones de temática histórica o filosófica con Jesús Català, Álvaro Moreno y Kepa Ruiz-Mirazo. Asimismo, agradece a todos sus colegas de Unitat de Genètica Evolutiva del Institut Cavanilles de Biodiversitat i Biologia Evolutiva la excelente atmósfera de trabajo y discusión científica y al MEC y la Generalitat el apoyo financiero.

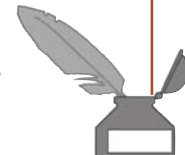




## BIBLIOGRAFÍA

- [1] Pichot, A. Histoire de la notion de vie. París: Gallimard (1993).
- [2] Lamarck, J. B. Philosophie zoologique. París: Dentu (1809). Trad. catalana, Barcelona: IEC/Pòrtic/Eumo (2007).
- [3] Jacob, F. La logique du vivant. París: Gallimard (1970). Trad. castellana, Barcelona: Tusquets (1999).
- [4] Darwin, C. R. The origin of species. Londres: John Murray. Sexta edición, cap. xv (1872).
- [5] Keller, E. F. Making sense of life. Explaining biological development with models, metaphors, and machines. Cambridge: Harvard University Press (2002).
- [6] Morange, M. La vie expliquée? 50 ans après la double hélice. París: Odile Jacob (2003).
- [7] Crick, F. H. C. What mad pursuit. A personal view of scientific discovery. Nueva York: Basic Books (1988). Trad. castellana, Barcelona: Tusquets (1989), p. 91.
- [8] Schrödinger, E. What is life? Cambridge: Cambridge University Press (1944). Trad. castellana, Barcelona: Tusquets (1983).
- [9] Kilmister, C. W. (ed.) Schrödinger. Centenary celebration of a polymath. Cambridge: Cambridge University Press (1987).
- [10] Oparin, A. I. Life: its nature, origin and development. Nueva York: Academic Press (1961).
- [11] Bersini, H. y Reisse, J. Comment définir la vie? Les réponses de la biologie, de l'intelligence artificielle et de la philosophie des sciences. París: Vuibert (2007).
- [12] Maturana, H. y Varela, F. J. De máquinas y seres vivos. Una teoría sobre la organización biológica. Santiago de Chile: Editorial Universitaria S.A. (1973).
- [13] Luisi, P. L. The emergence of life. From chemical origins to synthetic biology. Cambridge: Cambridge University Press (2006).
- [14] Deamer, D. W. y Fleischaker, G. R. (eds.) Origins of life. The central concepts. Boston: Jones and Bartlett, p. xi-xii.
- [15] Ruiz-Mirazo, K., Peretó, J. y Moreno, A. A universal definition of life: autonomy and open-ended evolution. *Origins Life Evol. Biosph.* 34, 323 (2004).
- [16] Peretó, J. Controversies on the origin of life. *Int. Microbiol.* 8, 23 (2005).
- [17] Gánti, T. The principles of life. Oxford: Oxford University Press (2003).
- [18] Szathmáry, E. The biological significance of Gánti's work in 1971 and today. En [17], p. 157.
- [19] Oparin, A. I. Proiskhozhedenie Zhizni. Moscú: Moscovskii Rabotchii (1924). Trad. inglesa reimpresa en [14] V Trad. catalana, València: Publicacions de la Universitat de València (2006).
- [20] Szathmáry, E. Coevolution of metabolic networks and membranes: the scenario of progressive sequestration. *Phil. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* doi: 10.1098/rstb.2007.2070 (2007).
- [21] Cornish-Bowden, A. Putting the systems back into systems biology. *Persp. Biol. Med.* 49, 475 (2006).
- [22] Cornish-Bowden, A., Cárdenas, M. L., Letelier, J. C. y Soto-Andrade, J. Beyond reductionism: metabolic circularity as a guiding vision for a real biology of systems. *Proteomics* 7, 839 (2007).
- [23] Peretó, J. y Català, J. The Renaissance of synthetic biology. *Biol. Theor.* 2, 128 (2007).
- [24] Cornish-Bowden, A. (ed.) New beer in an old bottle. Eduard Buchner and the growth of biochemical knowledge. València: Publicacions de la Universitat de València (1997).
- [25] Leduc, S. La biologie synthétique. París: A. Poinat (1912).
- [26] Peretó, J. Què és la vida i com podem fabricar-la? Lliçó inaugural del curs 2003-2004. Barcelona: Institut d'Estudis Catalans (2003).
- [27] Pauly, P. J. Controlling life. Jacques Loeb and the engineering ideal in biology. Nueva York: Oxford University Press (1987).
- [28] Loeb, J. Dynamics of living matter. Nueva York: Macmillan (1906).
- [29] Morange, M. Histoire de la biologie moléculaire. París: La Découverte (2003).
- [30] Oparin, A. I. The origin of life. Nueva York: Macmillan (1938). [La edición rusa original es de 1936.]
- [31] Haldane, J. B. S. The origin of life. *Rationalist Annu.*, p. 3 (1929). Reimpreso en [14]. Trad. catalana, València: Publicacions de la Universitat de València (2006).
- [32] Ward, P. Life as we do not know it. Nueva York: Penguin (2005).
- [33] Szostak, J. W., Bartel, D. P. y Luisi, P. L. Synthesizing life. *Nature* 409, 387 (2001).
- [34] Life 2.0: Prepare for synthetic biology. *The Economist*, 2-8 septiembre 2006. I am creating artificial life, declares US gene pioneer. *The Guardian*, 6 de octubre de 2007. Scientists take new step toward man-made life. *The New York Times* 24 de enero de 2008. La ciencia abre la vía para crear la vida artificial. *La Vanguardia*, 25 de enero de 2008.
- [35] Synthetic Biology: Applying Engineering to Biology. NEST reports, European Commission < [ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nect/docs/syntheticbiology\\_b5\\_eur21796\\_en.pdf](ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nect/docs/syntheticbiology_b5_eur21796_en.pdf) > [consultado el 22-3-2008]
- [36] Sheley, M. W. Frankenstein or the modern Prometheus. Londres: Lackington, Hughes, Harding, Mavor and Jones (1818). Trad. castellana, I. Burdiel (ed.), Madrid: Cátedra (1996).





- [37] Mulisch, H. De Procedure. Amsterdam: De Bezige Bij (1998). Trad. castellana, Barcelona: Tusquets (2001).
- [38] Kaznessis, Y. N. Models for synthetic biology. *BMC Syst. Biol.* 1, 47 (2007).
- [39] Andrianantoandro, E., Basu, S., Karig, D. K. y Weiss, R. Synthetic biology: new engineering rules for an emerging discipline. *Mol. Syst. Biol.* doi:10.1038/msb4100073 (2006).
- [40] Serrano, L. Synthetic biology: promises and challenges. *Mol. Syst. Biol.* 3, 158 (2007).
- [41] Gil, R. Silva, F. J., Peretó, J. y Moya, A. Determination of the core of a minimal bacterial gene set. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 68, 518 (2004).
- [42] Gil, R. En busca del genoma mínimo. *Apuntes de Ciencia y Tecnología* 23, 31 (2007).
- [43] Gabaldón, T., Peretó, J., Montero, F., Gil, R., Latorre, A. y Moya, A. Structural analyses of a minimal metabolic network. *Phil. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 362, 1751 (2007).
- [44] Morowitz, H. J. Beginnings of cellular life. Metabolism recapitulates biogenesis. New Haven: Yale University Press (1992).
- [45] Moya, A., Peretó, J., Gil, R. y Latorre, A. Learning how to live together. Genomic insights into prokaryote-animal symbioses. *Nat. Rev. Genet.* 9, 218 (2008).
- [46] Glass, J. I. et al. Essential genes of a minimal bacterium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 103, 425 (2006).
- [47] Minimal bacterial genome. Inventors: Glass, J. I. et al. Assignee: J. Craig Venter Institute, Inc. United States Patent Application Serial No. 546364, October 12, 2006.
- [48] Kaiser, J. Attempt to patent artificial organisms draws a protest. *Science* 316, 1557 (2007).
- [49] Gibson, D. G. et al. Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science* 319, 1215 (2008).
- [50] Lartigue, C. et al. Genome transplantation in bacteria: changing one species to another. *Science* 317, 632 (2007).
- [51] Chen, I. A. The emergence of cells during the origin of life. *Science* 314, 1558 (2006).
- [52] Solé, R. V., Munteanu, A., Rodríguez-Castro, C. y Macía, J. Synthetic protocell biology: from reproduction to computation. *Phil. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* doi:10.1098/rstb.2007.2065 (2007).
- [53] O'Malley, M., Powell, A., Davies, J. y Calvert, J. Knowledge-making distinctions in synthetic biology. *Bioessays* 30, 57 (2007).
- [54] Lazcano, A. The synthesis of minimal cells: new ethical and social issues of contemporary biology. En: *Science and society. New ethical interactions. Proc. Int. Symp.* Milán: Fondazione Carlo Erba (2006).
- [55] Tucker, J. B. y Zilinskas, R. A. The promise and perils of synthetic biology. *The New Atlantis.* Spring, 25 (2006).
- [56] Engineering biology. A talk with Drew Endy. *The Edge: The third culture.* <[http://www.edge.org/3rd\\_culture/andy08/andy08\\_index.html](http://www.edge.org/3rd_culture/andy08/andy08_index.html)> [consultado el 20-2-2008]
- [57] Szathmáry, E. From biological analysis to synthetic biology. *Curr. Biol.* 14, R145 (2004).

## ¡Apuntes abre sus páginas a la publicidad!

Si deseas anunciar tus productos o servicios en las páginas de Apuntes de Ciencia y Tecnología, tu anuncio lo leerán varios miles de investigadores científicos de todas las disciplinas.

Los lectores de *Apuntes* son potenciales clientes de multitud de productos, servicios y equipos relacionados con la investigación científica en todas sus áreas.

Apuntes de Ciencia y Tecnología se distribuye en formato pdf por correo electrónico y a través de la página web de la AACTE, que es la asociación que edita la revista. En el primer caso, se envía directamente a más de 5000 suscriptores. La revista llega a muchas más personas, ya que muchos de esos suscriptores directos se la re-envían a colegas o conocidos, por lo que es difícil hacer estimaciones realistas del número final de lectores. Por otro lado, el número medio de descargas de cada número de la revista desde la página web asciende a más de 9000 por número (se pueden consultar las estadísticas de acceso en <http://www.cica.es/aliens/aacte/accesos.html>). La descarga de la revista es gratuita desde la página web de la AACTE: <http://www.aacte.eu>

El número actual puede descargarse desde la dirección: <http://www.cica.es/aliens/aacte/revista.html>

Para más información sobre la inserción de anuncios en Apuntes de Ciencia y Tecnología, contactar con la directora de la revista, en la dirección [rosario.gil@uv.es](mailto:rosario.gil@uv.es)