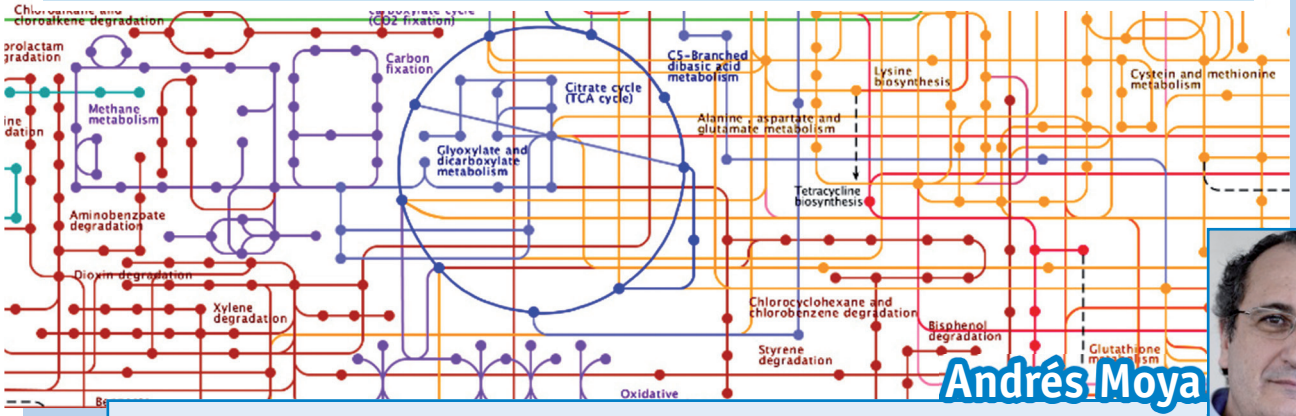
Una reflexión sobre Biología Sintética a partir de la historia reciente del concepto de «célula minima»



Andrés Moya

Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva de la Universitat de València, Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP-FISABIO) y CIBER en Epidemiología y Salud Pública.

Andrés Moya, Dr. en Biología y en Filosofía, es Catedrático de Genética en la Universitat de València. Ha sido promotor del Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva de esa Universidad, del Centro de Astrobiología (INTA-CSIC) y del Centro Superior de Investigación en Salud Pública (CSISP-FISABIO) del que es su director científico. Su actividad científica e intelectual se sitúa en los campos de la Genética, la Evolución y la Filosofía. La evolución experimental y la genómica evolutiva son las áreas donde ha hecho contribuciones más significativas. Ha realizado una amplia labor de divulgación y reflexión sobre la ciencia y publicado varios libros, siendo la teoría evolutiva y el alcance del pensamiento evolutivo el núcleo central de toda esa actividad. Es presidente de la Sociedad Española de Biología Evolutiva. Ha recibido el **Premio Fundación Lilly de Investigación Biomédica 2013.**

Me gustaría empezar esta reflexión reivindicando la historia de la ciencia y, en general, la historia del pensamiento y las ideas, cuando se supone que estamos frente a un nuevo hallazgo o una nueva explicación científica. Dado el carácter acumulativo que la ciencia parece mostrar se suele afirmar, casi como si fuera una cuestión de obligado cumplimiento, que los nuevos descubrimientos o las nuevas explicaciones superan a las previas; es decir, que el conocimiento científico pasado es remplazado por el actual en la medida que este último está más acabado, tiene mayor capacidad explicativa. Pero hay que tener cuidado con tal forma de concebir la ciencia y la pretensión de formarnos como científicos a partir del conocimiento actual, haciendo caso omiso a cómo pudo ser en el pasado siguiendo, para ello, la máxima de que la ciencia no se estudia por su historia sino desde su actualidad. Dos son los argumentos a los que deseo recurrir para dar apoyo a mi advertencia. Primero: la historia de la ciencia brinda lecciones al que quiere ser científico que van más allá del conocimiento o explicación de alguna cuestión particular, a saber: ¿cómo se pudo resolver o explicar esa cuestión con las teorías y las técnicas disponibles en determinado momento?; porque es probable que lleguemos a la conclusión de que, atendiendo a ellas, aquellos científicos, los mejores de entre ellos, no pudieron ir más allá de donde llegaron; es decir: hicieron exactamente lo que pudieron, lo que no deja de ser algo bien grato. Y segundo, porque la *especulación* es una poderosa herramienta en ciencia. Si no queremos usar ese término por la impresión negativa que pudiera provocar en algunos, quedémonos con el de *intuición* o, simplemente, con el de *idea*. Las intuiciones, las ideas, brotan de la mente del buen científico; y buenos científicos han existido siempre, junto a muchos otros, tal y como ocurre hoy. Saber de sus intuiciones e ideas en torno a aquellos temas que nos atraen no deja de ser una fuente de inspiración potencialmente muy interesante. De sobra es conocida la expresión «no hay nada nuevo bajo el sol». Mejor no airear demasiado esta frase en nuestro país, donde todavía parece que no nos hemos quitado de encima aquello de que «inventen otros». La actitud que subyace a «no hay nada que inventar» es diferente a la que existe tras la de que «inventen otros». La historia de la ciencia ha ido dejando sus mejores frutos no solamente en los grandes descubrimientos y explicaciones del mundo natural, sino también en sus mejores científicos. Y estos han formulado ideas o tenido intuiciones incontrastables con las teorías y las técnicas de su tiempo.

Vale la pena, y mucho, estudiarlos de nuevo, porque su pensamiento puede servir de inspiración a nuestras ideas.

Voy a servirme del tema de la célula mínima y cómo este asunto llega a formar parte de la biología sintética actual, para ilustrar lo anteriormente expuesto. Podría pensarse que la biología sintética es una nueva disciplina que ha surgido recientemente al amparo de los avances en las últimas décadas en biología molecular, bioquímica, genómica y otras disciplinas ómicas y ciencias de la computación aplicadas a la biología, particularmente al mundo intracelular. Pero esto no es totalmente cierto. Tomemos una definición de biología sintética, la que aparece en la Wikipedia en español. Según ella, biología sintética se define como *«la síntesis de biomoléculas o ingeniería de sistemas biológicos con funciones nuevas que no se encuentran en la naturaleza. Se trata de una disciplina que, a diferencia de otras, no se basa en el estudio de la biología de los seres vivos, sino que posee como objetivo el diseño de sistemas biológicos que no existen en la naturaleza. La biología sintética busca la creación de nuevos organismos programables, es decir, la creación de microorganismos a la carta que se comporten como pequeños ordenadores»*. Sin pretender entrar en el análisis de todos los asuntos que se incorporan a la definición, o incluso en la bondad de la definición misma, lo cierto es que se hace referencia a temas que han estado en la mente y en las manos de otros científicos y pensadores del pasado. Más próxima a la filosofía natural que a la ciencia en torno al sueño prometeico de fabricar seres «a nuestra imagen y semejanza», se podría relatar una cierta historia del pensamiento Occidental en torno a este asunto que culmina, en cierto modo, con Frankenstein en el Romanticismo, con la posibilidad de dar vida a un ser humano a partir de insuflarle una cierta forma de energía a un conjunto de partes cosidas de cadáveres. En 1912 S. Léduc ya hablaba de biología sintética y se preguntaba en qué medida podría ser más difícil sintetizar una molécula que una célula. Y aunque se pueden formular más ejemplos, además del que acabo de indicar, en torno a nociones sobre biología sintética que nos llevarían a principios del siglo XX, los hay posteriores que probablemente capten más nuestro interés porque son, progresivamente, más próximos a la realización fáctica de una célula. J.B.S. Haldane, en 1920, se pregunta sobre la cuestión del tamaño apropiado de los organismos, incluida la célula, en función de ciertos factores como la gravedad, la tensión superficial o el consumo de agua y oxígeno. En esa misma línea, hacia finales de los 50 del siglo pasado, el biofísico H. Morowitz reflexiona sobre cual sería el tamaño mínimo de una célula atendiendo a las propiedades de las membranas, el agua, la presencia de ribosomas así como otras macromoléculas. La cuestión sobre la célula mínima adquiere una nueva dimensión cuando la pregunta que formula Morowitz es en torno a la definición de lo que pudiera ser una entidad autorreplicativa mínima. Morowitz busca procariotas de vida libre en la naturaleza y encuentra a los micoplasmas. Basándose en criterios estrictamente relacionados con el número de átomos que componen las moléculas fundamentales de la maquinaria metabólica y replicativa de los organismos, llega a la conclusión de que esos organismos deberían tener como límite inferior un diámetro de 0,30 micras. Teniendo muy presente que sea, además, un microrganismo independiente de posibles hospedadores a los que parasite, encuentra que determinadas especies de micoplasmas con genomas en torno a las 1500 kb bien pudieran ser células mínimas. Es más, ya se dispone entonces de medios relativamente ricos donde poder crecer algunas de esas especies (por ejemplo *Mycoplasma mycoides* y *M. capricolum*).

La especulación es una poderosa herramienta en ciencia

Todavía no se hablaba de biología sintética cuando Morowitz desarrolla sus ideas, con relativo soporte empírico, sobre lo que sería una célula mínima. Y este concepto, ahora, forma parte del vocabulario de la nueva disciplina. A poco que se piense se concluirá que los requerimientos ambientales son fundamentales, y que un microrganismo

fundamentalmente autótrofo probablemente requiera un genoma y un metabolismo más complejo que uno heterótrofo. Una cianobacteria, por ejemplo, puede crecer en un medio relativamente simple, pero su genoma y metabolismo ser sustancialmente más complejo que el de un micoplasma, como es el caso. Los micoplasmas has sido ampliamente estudiados con posterioridad. El genoma de *M. genitalium* es el primero en ser secuenciado por el grupo de C. Venter y, en una fecha tan reciente como 2009, un consorcio internacional liderado por L. Serrano lleva a cabo un estudio multiómico y ultraestructural sin precedentes sobre *M. pneumoniae* que, a mi juicio, sienta las bases para lo que constituye una aproximación sistémica al estudio de las células mínimas. Mi grupo formula en 2004 la hipótesis de una configuración mínima de genes necesarios para una vida independiente heterótrofa, con un metabolismo, mínimo también, pero estequiométricamente factible. Lo que sorprende de nuestra hipótesis es la gran coincidencia sobre los productos necesarios para ese metabolismo con las conclusiones a las que llega el equipo de Serrano a partir de su sistema experimental. En 2010 el grupo de C. Venter sintetiza químicamente el genoma de *M. genitalium* y muestra su funcionalidad cuando se incorpora a otra especie a la que se la ha privado de su cromosoma natural. Nunca hemos estado más cerca de lograr fabricar una célula mínima.

Incluso los sistemas celulares mínimos resultan de una complejidad abrumadora y encierran niveles de regulación insospechados

Uno de los objetivos de la biología sintética actual es la creación de organismos sintéticos aplicando técnicas de ingeniería así como su correspondiente modelización y simulación. La computación es un asunto relevante en esta nueva ciencia, algo que se añade al conocimiento biológico tradicional. Se trata, ahora, de simulaciones de caja transparente, en las que se conocen con suficiente detalle los contenidos o los componentes y las operaciones que tienen lugar en los sistemas que se pretenden simular. ¿Cómo podemos saber si el modelo es correcto? La respuesta dependerá de lo que entendamos por correcto. Un modelo correcto podría ser aquel que simula con rapidez suficiente como para ser de interés práctico aunque sea a costa de no dar resultados tan precisos como otro más lento pero más detallado. Además, no debemos olvidar los errores experimentales asociados a la definición de los componentes de la caja transparente, de forma tal que los resultados de la simulación, no importa cuán rápida o precisa, van a estar condicionados por ellos, porque pueden ser tanto o más grandes que los asociados a la propia simulación.

La biología sintética se ha interpretado como una disciplina de ingeniería en la que los componentes desarrollados deben estar estandarizados y presentar un comportamiento predecible y controlable. El poner énfasis en el control, para evitar incertidumbres, requiere aplicar dos niveles de control de calidad. Primero en la etapa de diseño, explorando todas las condiciones ambientales imaginables y, en segundo lugar, tras el ensamblaje del sistema en el chasis. Evidentemente es más fácil controlar dispositivos biológicos simples que células enteras y, considerando células particulares, es más fácil conducirse con células mínimas o elementales que con células complejas. Y, desde luego, sería una aproximación excelente el poder aprender de la naturaleza el modo de evolución de las células mínimas.

De forma complementaria a la aproximación *ingenieril* de la biología sintética, hemos de considerar el hecho de las propiedades emergentes en los fenómenos biológicos. Desde la perspectiva de la simulación lo cierto es que ya contamos con avances en las ciencias de la computación que permiten reproducir la fenomenología de la emergencia cuando se simula el comportamiento celular. Y desde la perspectiva de la exploración de los sistemas celulares completos reales de menor tamaño, como el caso ya citado de *M. pneumoniae,* su complejidad resulta ser abrumadora y encierra niveles de regulación insospechados que todavía hay que explorar. A esta visión la denomino «la concepción de la biología de sistemas aplicada a la biología sintética» y probablemente se ajusta más a las expectativas de los biólogos, entrenados en la perplejidad de la complejidad, que la concepción de la biología sintética imaginada por los ingenieros, educados en los sistemas simples y controlables.

Nos mostramos confiados ante la plausibilidad y la proximidad de la construcción de una entidad viviente, sea una imitación de la naturaleza, sea completamente artificial. Las células mínimas son un buen recurso, complementario a otros, para llevar adelante este ambicioso proyecto intelectual y tecnológico. La biología sintética abre la vía a aplicaciones en áreas tan diversas como la medicina, la producción de energía y el medio ambiente. Con todo, va a requerir una reflexión profunda en torno a los riesgos y los compromisos asociados al trabajo con tales entidades. Como en cualquier otro avance científico y tecnológico, nosotros somos los únicos responsables de liberar a Prometeo sin abrir la caja de Pandora.

* La segunda mitad de este texto es una adaptación del apartado 5.4 del libro de A. Moya y J. Peretó (2011): *Simbiosis. Seres que evolucionan juntos.* Editorial Síntesis, Madrid.