

# ¿Una nueva revolución?

EL LUGAR DE LA BIOLOGÍA DE SISTEMAS  
Y LA BIOLOGÍA SINTÉTICA EN LA HISTORIA DE LA BIOLOGÍA

**Michel Morange**

La biología de sistemas y la biología sintética han surgido en los albores del siglo XXI para constituirse en dos nuevos campos de investigación que albergan grandes promesas para entender los sistemas vivos y potenciar aplicaciones prácticas innovadoras. Ambas disciplinas tienen mucho en común, en particular que los científicos que trabajan en sus marcos respectivos comparten la convicción de que los organismos están formados por módulos funcionales parcialmente independientes organizados en redes. Ahora bien, mientras la biología de sistemas trata de describir esa organización modular, la biología sintética está orientada hacia innovaciones más prácticas.

En el presente artículo me propongo situar esas nuevas disciplinas en el paisaje cambiante de las disciplinas biológicas mediante tres estrategias sucesivas. En primer lugar, comparo el surgimiento de esas nuevas disciplinas con el desarrollo de la biología molecular durante la década de 1950 y me pregunto si no estaremos asistiendo a una transformación similar de la biología. En segundo lugar, cuestiono la novedad epistemológica de las dos disciplinas citadas y me pregunto si introducen nuevos modos de conducir proyectos de investigación en biología. Por último, analizo la función que esas disciplinas desempeñan, o podrían desempeñar, en el encuentro entre la biología funcional y la biología evolutiva, que es una de las principales transformaciones que afectan en la actualidad a las ciencias de la vida.

Los historiadores de la biología molecular no acaban de ponerse de acuerdo con respecto a los acontecimientos que desencadenaron el nacimiento de esa disciplina. Algunos ven su origen en el desarrollo de nuevas tecnologías, como la ultracentrifugación o la electroforesis, para el estudio de las macromoléculas en los años 30 (Kay, 1993). Otros hacen un mayor hincapié en la inclusión de conceptos informacionales en la biología, lo que sucedió a partir de la Segunda Guerra Mundial (De Chadarevian, 2002). En ambos casos el surgimiento de la biología molecular fue el resultado de una labor interdisciplinaria en la que participaron biólogos, físicos y matemáticos.

Del mismo modo, las transformaciones actuales de la biología, y el surgimiento de la biología de sistemas y la biología sintética, son el resultado de la labor conjunta de biólogos, físicos y científicos e ingenieros informáticos. En lugar de centrarse en la mera caracterización de los componentes de organismos, su labor tiene por objeto ofrecer una descripción general de estructuras y funciones. La similitud señalada plantea la cuestión de si la interdisciplinariedad, que desempeña una importante función y que es común al surgimiento de la biología molecular y al desarrollo de la biología de sistemas y la biología sintética, es suficiente para describir la aparición de estas dos últimas disciplinas como una revolución comparable a la llegada de la primera.

Mi opinión es que no, por al menos dos razones. Primero, en los años 30 el conocimiento se encontraba en un estado diferente al actual. Cuando surgió la biología molecular se desconocía por completo una parte de la realidad situada entre las moléculas estudiadas por la química orgánica y las subestructuras celulares que apenas eran visibles bajo el microscopio óptico: se suponía que era un nuevo estado de la materia denominado estado coloidal. La desaparición del mundo coloidal y su progresiva sustitución por una descripción precisa de macromoléculas fue un importante adelanto (Deichmann, 2007). El avance tecnológico permitió determinar estructuras cada vez más grandes con mayor frecuencia. Ese conocimiento estructural conserva un valor heurístico, puesto que explica funciones, y un valor práctico, puesto que constituye la base del desarrollo de fármacos. Los proyectos que surgen en la biología de sistemas y la biología sintética explotan plenamente ese conocimiento molecular que se ha acumulado durante las décadas anteriores.

La segunda razón para dudar de que el surgimiento de la biología de sistemas y la biología sintética sea un acontecimiento de la misma naturaleza que el surgimiento de la biología molecular es la observación de que nada en la nueva disciplina es comparable con la función que las macromoléculas desempeñan en el paradigma molecular. Hace diez años, en un influyente artículo publicado en *Nature*, Leland Hartwell, director del Fred Hutchinson Cancer Research Centre (Seattle, WA, EE.UU.), y otros sugirieron que se estaba produciendo una transición desde la biología molecular a la biología celular modular (Hartwell y otros, 1999). Sin embargo, no creo probable que los módulos desempeñen la misma función en la biología sintética o la biología de sistemas que las macromoléculas han desempeñado en la biología molecular. Una razón es que las macromoléculas siguen estando ahí. Otra es que los módulos tienen significados diferentes para diferentes especialistas: el módulo del biólogo del desarrollo no es igual que el módulo del genetista molecular. Además, sigue sin estar claro si los módulos existen de verdad o si son simplemente una invención utilizada para desenredar las complejas redes biológicas (Mitchell, 2006). El hecho de que los genes codifiquen macromoléculas o partes de macromoléculas es otra razón para otorgar a las macromoléculas –y no a los módulos– un lugar destacado en las descripciones de los organismos.

En cambio, probablemente sea más adecuado considerar el surgimiento de la biología de sistemas y la biología sintética como la última etapa en el proyecto de los primeros especialistas en biología molecular para «naturalizar» el mundo orgánico: es decir, ofrecer explicaciones naturales de los fenómenos biológicos y descartar las explicaciones teleológicas, cuya mera existencia consideraban un escándalo importantes especialistas en biología molecular, como el biólogo francés y premio Nobel Jacques Monod (1910-1976; Morange, 2008). El desarrollo de la biología sintética, y de algunos de sus más ambiciosos proyectos, puede considerarse la última etapa en ese proceso de naturalización. La mejor forma de demostrar que definitivamente se ha desterrado el «misterio» de la esfera de los organismos sería sintetizar un organismo vivo «desde cero»; es decir, a partir de componentes orgánicos e inorgánicos.

Así pues, el surgimiento de la biología de sistemas y la biología sintética no puede compararse con el desarrollo de la biología molecular. Su trascendencia procede de otros méritos: del importante cambio en la forma en que los biólogos ejercen su disciplina y de su potencial función conciliadora entre la biología funcional y la biología evolutiva.

Para entender mejor cómo esas dos disciplinas citadas han cambiado la forma de hacer biología, vale la pena recordar brevemente los experimentos que demostraron que las explicaciones moleculares tradicionales no bastaban para dar cuenta de los fenómenos que ocurren en los organismos. El primer problema se planteó en el estudio de las redes de señalización celular. Esas redes, descritas inicialmente a finales de los años 60 como simples vías unidireccionales, han ido ganando gradualmente en complejidad, con un número cada vez mayor de componentes e interacciones. El resultado es que entender las funciones de esas redes tan complejas es cada vez más problemático. Los experimentos de inactivación de genes han demostrado que en general no es posible prever las consecuencias de las modificaciones de tales redes.

La dificultad no se da solo en los sistemas complejos. Incluso el comportamiento de sistemas más sencillos puede resultar impredecible cuando los sistemas contienen, por ejemplo, bucles de retroalimentación positiva. Esas dificultades solo pueden superarse elaborando modelos formales. Cualesquiera que sean los obstáculos –ya se trate de grandes cantidades de diferentes componentes, un conocimiento insuficiente de la concentración que presentan o la falta de homogeneidad del medio intracelular– la elaboración de modelos desempeña una función cada vez más importante en los trabajos sobre las redes de señalización y de regulación de los genes.

Aún más importante que tales modelos es el cambio que ha experimentado su posición en las publicaciones y la parte que desempeñan en la organización de los trabajos. Tradicionalmente, un artículo científico sobre biología molecular presentaba al final modelos a modo de resumen del progreso conseguido para entender los sistemas descritos en el artículo. Hoy en día, los modelos tienen fun-

ciones nuevas y diferentes. La primera es una etapa obligatoria en la realización práctica del trabajo, que es especialmente obvia en la biología sintética. Cuando se ha establecido un objetivo –como la introducción de un oscilador en células bacterianas (Elowitz y Leibler, 2000)– no sería razonable construir el sistema directamente. Se sabe demasiado poco de las características que deben tener los componentes para que el sistema sea funcional. En consecuencia, se utilizan modelos para seleccionar las diferentes características de los componentes antes de construir el sistema.

En segundo lugar, también puede utilizarse un modelo para comprobar el estado actual del conocimiento, para determinar si los componentes de un sistema funcional y las relaciones que existen entre ellos están plenamente descritos. De ser así, el modelo imitará el funcionamiento *in vivo* del sistema. Si el modelo no genera un comportamiento estable, ni comportamientos similares a los observados *in vivo*, desembocará en nuevas investigaciones para caracterizar los componentes o las conexiones que faltan.

En tercer y último lugar, puede utilizarse un modelo para someter a prueba una hipótesis sencilla y sustituir hipótesis innecesariamente complejas. Por ejemplo, se ha planteado si era posible explicar la distribución de determinadas proteínas en la membrana mediante un modelo simple que combinara difusión, atracción y rechazo, o si era necesario plantear la hipótesis de la existencia de subdominios en las membranas con diferentes propiedades (Sieber y otros, 2007). En este caso, el modelo no funciona como la prueba definitiva de una hipótesis, aunque conducirá la labor de los biólogos. En los tres casos –construir un nuevo sistema, comprobar el estado actual del conocimiento y someter a prueba una hipótesis– los modelos ocupan la posición que desde siempre han ocupado en la física, la ecología y la biología evolutiva: ayudan, apoyan y guían la labor de los experimentadores.

Un último cambio epistemológico importante relacionado con el surgimiento de la biología sintética es la necesidad de combinar un planteamiento analítico y un planteamiento sintético para describir totalmente un sistema. Este es el procedimiento utilizado normalmente en química, disciplina en la que se considera que una nueva molécula está descrita solamente cuando es posible sintetizarla y demostrar que la copia sintética tiene las mismas propiedades que la molécula natural. Esta tradición no se ha perdido en bioquímica, disciplina en la que aún se considera que reconstruir sistemas juntando todos los componentes que se han aislado y caracterizado es la última etapa en la descripción completa del sistema, aunque esto cayó parcialmente en el olvido con la aparición de nuevas técnicas moleculares.

El surgimiento de la biología sintética es una vuelta a las «viejas» tradiciones: puede afirmarse que un sistema se ha descrito por completo solo cuando ha sido posible reconstruirlo. Cuanto más «artificiales» sean los componentes utilizados en la reconstrucción, mejor será la demostración. Como se ha señalado anterior-

mente, conseguir el objetivo, aún lejano, de construir una célula artificial viva será la prueba definitiva de que la vida se ha explicado por completo.

Existe una fuerte tendencia hoy en día entre los biólogos a tratar de reducir la brecha que se ha abierto entre la biología funcional y la biología evolutiva. Son muchas las razones experimentales y de otro tipo por las que esa brecha ya no es aceptable. El enorme progreso que se ha logrado en la descripción de los mecanismos moleculares ha puesto de relieve, paradójicamente, las limitaciones de las explicaciones puramente mecánicas, que no tienen en cuenta la historia evolutiva de los sistemas. Comparar genomas y secuencias de genomas para extraer información a partir de una cantidad de datos en rápido aumento, plantea naturalmente preguntas sobre la evolución de los sistemas moleculares. Muchos jóvenes biólogos y nuevos investigadores que se adentran en la disciplina consideran, por lo tanto, que cerrar la brecha es a la vez un desafío intelectual y un poderoso argumento contra los que utilizan la belleza de las estructuras moleculares para apoyar el diseño inteligente.

La brecha puede reducirse desde ambos lados. La biología evolutiva del desarrollo, o «evo-devo» –la unión entre la biología evolutiva y el conocimiento de los genes que controlan el desarrollo–, es un intento de dar cierta sustancia a los acontecimientos genéticos que están vinculados a la evolución de los organismos. Por otro lado, pueden introducirse modelos evolutivos y explicaciones para describir mecanismos moleculares «puros», como la impronta genómica.

¿Qué función desempeñan aquí la biología de sistemas y la biología sintética? Es interesante que la *raison d'être* de arquitecturas específicas de los sistemas biológicos –la organización modular y por redes– se cuestione de inmediato. ¿Es posible explicarlas por la ventaja selectiva –por ejemplo, por la solidez que darían al sistema– o por las reglas que guiaron su construcción durante la evolución de sistemas complejos? La rapidez con la que se interpretan excesivamente los datos preliminares no menoscaba el valor de la pregunta o su importancia para reducir la brecha entre las dos ramas de la biología. El hecho de que los que hacen el esfuerzo sean «nuevos biólogos», que no se ven afectados por la oposición tradicional entre la biología funcional y la biología evolutiva, explica probablemente el lugar que ocupan en la biología de sistemas las descripciones evolutivas.

Ha sido creencia común entre los especialistas en biología evolutiva que solo se seleccionan funciones, no estructuras. Como consecuencia, no han valorado demasiado los trabajos en los que se trata de caracterizar las variaciones estructurales asociadas a los procesos evolutivos; estructuras diferentes hubieran podido responder a las mismas presiones de selección y ofrecer la misma adaptación. Los especialistas en biología de sistemas afirman poder demostrar que puede seleccionarse una clase específica de organización estructural porque es la única forma de que una función particular exigida por el organismo pueda hacerse realidad correctamente; un buen ejemplo de ello es el estudio de las vías y las redes que participan en la quimiotaxia (Yi y otros, 2000).

La función de la biología sintética es más problemática. El «espíritu tecnológico» de esta nueva rama de la biología no parece casar con el bricolaje característico de la evolución (Jacob, 1977). El objetivo de los investigadores que añaden nuevos módulos funcionales a los organismos es conseguir que esos nuevos módulos estén tan aislados de módulos preexistentes –y sean tan «ortogonales» con respecto a los mismos– como sea posible. ¿Es razonable ese objetivo, o predominará la acción «desdibujadora» de la evolución y alterará la estructura de los módulos recién introducidos?

Los biólogos tienen una visión ambigua de la acción de la selección natural. Si bien su acción desdibujadora está más que demostrada, también se ha defendido que la selección natural podría introducir reglas y principios en el funcionamiento de los organismos. Monod propuso un modelo para explicar el comportamiento de las enzimas y proteínas reguladoras basado en un principio de simetría estructural (Monod y otros, 1965). La aparición de esa simetría fue el resultado de la selección natural. Sin embargo, las observaciones de los sistemas naturales ofrecen resultados ambiguos tanto a favor como en contra de la «acción organizadora» de la selección natural. Considérese, por ejemplo, la organización modular de las proteínas. Existe un buen número de pruebas experimentales que indican que la organización modular estaba con toda probabilidad presente desde el principio, aunque ya no puede percibirse en la mayoría de las proteínas, debido a la acción desdibujadora de la selección natural. Sin embargo, algunas clases concretas de proteínas –los factores de transcripción y las proteínas de la matriz extracelular– han retenido y aprovechado esa organización modular. Así pues, el punto focal se ha desplazado: el objetivo ahora es buscar las condiciones en las que predomina la acción organizadora de la selección natural. La repuesta es de gran importancia para los especialistas en biología sintética.

La biología sintética también puede hacer una contribución destacada a la biología evolutiva. Cuando un especialista en biología evolutiva observa que los organismos solo presentan determinadas estructuras y formas, siempre le resulta difícil determinar si se trata de un «accidente congelado» –esto es, si algunos de los organismos primitivos de los que descienden los organismos actuales simplemente las adoptó, fijándolas en su linaje genético. De ese modo resulta imposible que se haya producido una transición a una estructura diferente. Por el contrario, el hecho de que esas estructuras y formas existan podría ser también el resultado de la ventaja selectiva que presentan. Así pues, la pregunta es si son posibles otras estructuras o formas. En principio, la biología sintética puede, o podrá, dar respuestas y, en consecuencia, pasar a ser un segundo enfoque experimental de la evolución, en paralelo y junto con el desarrollo de sistemas evolutivos *in vitro*. La biología sintética puede ayudar a los especialistas en biología evolutiva a explorar las posibilidades que los organismos existentes no han hecho realidad.

Si bien el desarrollo de la biología de sistemas y la biología sintética no puede compararse con el surgimiento de la biología molecular en la década de los 50,

los cambios que esos dos nuevos campos introducen en los métodos de trabajo de los biólogos y en lo que estos consideran como prueba de valor, así como su posible contribución a reducir la brecha entre la biología funcional y la biología evolutiva, son importantes para la disciplina en general. Del mismo modo, muchos historiadores de la biología molecular estiman que los cambios que los físicos introdujeron en la relación entre teoría y práctica, y la búsqueda de principios generales sencillos que guíen el funcionamiento de los organismos, son más importantes que su contribución a la identificación de estructuras macromoleculares (Morange, 1998). Con esta mentalidad práctica y sus resultados espectaculares, la biología sintética está probablemente mejor situada que la biología de sistemas para poner en marcha transformaciones igualmente importantes en las ciencias de la vida.

Traducción de Pilar Aguilar

## AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento a D. Marsh por la lectura crítica del manuscrito.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- DE CHADAREVIAN S. (2002): *Designs for Life: Molecular Biology after World War II*. Cambridge, Reino Unido, Cambridge University Press.
- DEICHMANN U. (2007): «“Molecular” versus “colloidal”: controversies in biology and biochemistry», *Bull Hist Chem* 32: 105–118.
- ELOWITZ M., LEIBLER S. (2000): A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature* 403: 335–338.
- HARTWELL L. H., HOPFIELD J. J., LEIBLER S., MURRAY A. W. (1999): «From molecular to modular cell biology». *Nature* 402: C47–C52.
- JACOB F. (1977): «Evolution and tinkering», *Science* 196: 1161–1166.
- KAY L. E. (1993): *The Molecular Vision of Life: Caltech, the Rockefeller Foundation, and the Rise of the New Biology*, Oxford, Reino Unido, Oxford University Press.
- MITCHELL S. D. (2006): «Modularity: more than a buzzword?», *Biol Theory* 2: 28–130
- MONOD J., WYMAN J., CHANGEUX J-P. (1965) «On the nature of allosteric transitions: a plausible model», *J Mol Biol* 12: 88–118
- MORANGE M. (1998): *A History of Molecular Biology*, Cambridge, MA, Harvard University Press.
- (2008): «The death of molecular biology?», *Hist Phil Life Sci* 30: 31–42.
- SIEBER J. J., WILLIG K. I., KUTZNER C., GERDING-REIMERS C., HARKE B., DONNERT G., RAMMNER B., EGGELE C., HELL S. W., GRUBMÜLLER H. (2007): «Anatomy and dynamics of a supramolecular membrane protein cluster», *Science* 317: 1072–1076.
- YI T-M., HUANG Y., SIMON M. I., DOYLE J. (2000): «Robust perfect adaptation in bacterial chemotaxis through integral feedback control», *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 4649–4653.

.....  
**MICHEL MORANGE** dirige el grupo de biología molecular del estrés en el Departamento de Biología y el Centre Cavaillès sobre historia de la ciencia y epistemología de la Escuela Normal Superior, París. Autor de una celebrada historia de la biología molecular (segunda edición en francés, La Découverte 2003) su libro más reciente es *La vie, l'évolution et l'histoire* (Odile Jacob, 2011). En coedición con el Institut d'Estudis Catalans, la Universitat de València publicó en 2011 su libro *Els secrets del que és viu. Contra el pensament únic de la biologia*, un análisis de las distintas estrategias explicativas en las ciencias de la vida. Artículo publicado en inglés en EMBO reports vol. 10 (2009), publicación de la European Molecular Biology Organization. © Nature Publishing Group.