



# Biología sintética, Gödel y el relojero ciego

Andrés Moya

*Es necesario pensar sobre cómo se conceptualizan y desarrollan las metodologías en biología sintética. Muchos fenómenos biológicos no son predecibles y los fenómenos emergentes pueden aparecer en cualquier sistema vivo lo suficientemente complejo. En este trabajo, el autor reflexiona sobre ello a partir de dos visiones prevalentes: los puntos de vista ingenieril y de sistemas.*

**H**istóricamente, la biología es una ciencia que se ha visto atrapada en el debate sobre cómo enfocar el estudio de los seres vivos: desde el punto de vista analítico o sintético. La visión analítica abarca a las ciencias biológicas más exitosas, especialmente la genética, la biología molecular y la biología evolutiva. Estas son consideradas como modelos de un enfoque reduccionista de evaluación de los seres vivos porque, con pocas excepciones, las herramientas conceptuales y los métodos que han desarrollado se centran en las partes, componentes o rasgos particulares. En genética, los aspectos básicos son los caracteres mendelianos, los mecanismos de la herencia y las leyes que gobiernan la transmisión entre una generación y la siguiente. La biología molecular se centra en la naturaleza química de los caracteres genéticos (los genes) y en la maquinaria molecular involucrada en su expresión y regulación que da lugar a una función particular. La biología evolutiva se centra principalmente en estudiar cómo ciertos caracteres genéticos afectan a la eficacia biológica de un organismo. Con el tiempo, un carácter puede evolucionar diferencialmente respecto a cualquier otro, tengan

o no una eficacia similar. Las tres ciencias pueden considerarse orientadas hacia los genes, lo cual es una descripción precisa, y durante los últimos 50 años el programa de estudios de biología ha estado fuertemente dominado por esta visión analítica genocentrista. Pero la visión analítica abarca mucho más. Análisis implica el estudio de entidades mediante la separación de sus partes, y la gran mayoría de las ciencias son analíticas por definición.

## ► Análisis, síntesis y Gödel

La genética, la biología molecular y la biología evolutiva han desarrollado herramientas metodológicas fructíferas para el estudio de los genes. Sin embargo, hay muchas otras ciencias biológicas que son analíticas, pues suponen una aproximación a las entidades vivas centrándose en partes particulares. Probablemente alguien podría decir que la visión analítica es una aproximación metodológica a los seres vivos con carácter permanente, sin atender al nivel organizacional o jerárquico considerado.<sup>1</sup> Históricamente, las ciencias biológicas que aplican el enfoque analítico a las entidades vivas han sido desigualmente exitosas, y es un hecho que

aquellas ciencias centradas en los genes han conseguido un mayor éxito que las que se han concentrado en otras áreas. Las ciencias genómicas actuales son el subproducto típico de una aproximación genocéntrica a los seres vivos.

No obstante, ¿podemos enfocar el estudio de un ser vivo de algún otro modo? Sí y no. La percepción básica de muchos biólogos y científicos en general es que las entidades vivas (entidades complejas, en general) no pueden evaluarse mediante un enfoque que agrupe sus partes y, menos aún, mediante la consideración de que una única parte (por ejemplo, el gen o el genoma) es suficiente para conseguir la comprensión suficiente de la entidad viva en su totalidad. Me gustaría señalar la diferencia entre el enfoque analítico y el reduccionista en ciencia, especialmente en biología. Los enfoques analíticos no descartan la combinación de las partes y, por tanto, las reglas y/o leyes derivadas del trabajo separado con las partes podrían con el tiempo unirse con la esperanza de conseguir una explicación cada vez mejor del ser vivo como un todo. Por el contrario, la visión reduccionista descarta la relevancia explicativa de muchas partes del sistema vivo al asumir que una vez descubiertas las leyes que gobiernan

una parte concreta esencial, el resto de las partes y el conjunto pueden ser explicados. Se ha propuesto que la visión analítica es una visión reduccionista de la ciencia cuando, en realidad, no lo es. La visión analítica probablemente constituya la metodología primaria del método científico.

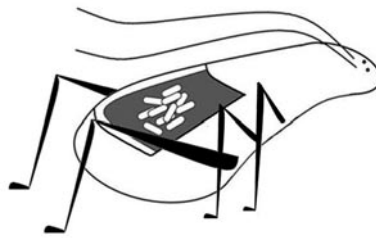
A pesar de que ambos enfoques toman una posición diferente en la comprensión de aspectos complejos, comparten un problema común: ¿cómo enfocar o explicar la aparición de propiedades emergentes? En el enfoque analítico esta cuestión se resuelve, normalmente, como sigue. La propiedad emergente, una vez detectada o aparente, se asocia o se considera como una nueva parte del sistema completo. Este enfoque sufre un problema de consistencia, puesto que no considera la relación entre las partes y/o sus leyes correspondientes.

El enfoque reduccionista considera que las propiedades emergentes deberían ser explicadas a priori, en términos de leyes que gobiernan ciertas partes del sistema completo. Aunque es consistente, esto normalmente adolece de un problema de suficiencia, puesto que es incapaz de explicar la aparición de propiedades nuevas o emergentes. Las limitaciones de ambos enfoques son más evidentes cuando la entidad bajo evaluación específica es compleja: la percepción de que hay propiedades de la entidad como conjunto que, aunque presentes, no pueden ser explicadas en términos de las reglas o leyes derivadas de trabajar con sus partes. Esta percepción es la que ha sido expresada durante siglos por muchos reputados biólogos y filósofos que pueden ser adscritos a la visión sintética. Como en el uso del término «análisis», el de «síntesis» también tiene muchas connotaciones y bajo sus respectivas sombras se pueden encontrar varias tradiciones de investigación, algunas ya exánimes, pero muchas de las cuales aún perduran.

Los enfoques vitalistas, holísticos y sistémicos a los seres vivos pueden considerarse visiones sintéticas que, sobre diferentes trasfondos científicos, critican la capacidad de la visión analítica de percibir la naturaleza del sistema vivo como un conjunto. Pero, ¿cuáles son los logros

científicos de tales enfoques sintéticos? Como mencionaba antes, apoyo la tesis de que las visiones sintéticas han ido presentándose durante la historia de la biología para señalar, como un testigo experto, los problemas que afronta la visión analítica al intentar evaluar los seres vivos como un conjunto, y no como escuelas de pensamiento, generando nuevos conceptos y/o métodos que puedan abatir las críticas lanzadas a la visión analítica. Esto fue bellamente descrito por Mayr:<sup>2</sup>

Sería ahistórico ridiculizar a los vitalistas. Al leer los escritos de uno de los vitalistas más destacados como Driesch, nos vemos forzados a coincidir con él en que muchos de los problemas básicos de la Biología no pueden ser simplemente resueltos por una filosofía como la de Descartes en la que los organismos son simplemente considerados como máquinas. (...)



La lógica de la crítica de los vitalistas era impecable. Sin embargo sus esfuerzos en encontrar una respuesta científica a los denominados fenómenos vitalistas fueron fallidos. (...) Rechazar la filosofía del reduccionismo no es un ataque al análisis. Ningún sistema complejo puede entenderse sino a través de un cuidadoso análisis. No obstante, las interacciones de los componentes deben considerarse tanto como las propiedades de los componentes aislados.

Como dijo claramente Mayr, el análisis es un paso necesario en cualquier ciencia, especialmente en biología, y podemos preguntarnos sobre la naturaleza del enfoque sintético, considerando el estatus actual de la investigación biológica, especialmente al nivel celular. Mayr hace re-

ferencia a la naturaleza de esta cuestión porque para él es también muy importante saber más sobre la interacción entre componentes. ¿Existe algún tipo de comportamiento en el sistema completo que requiera algún tipo de juego experimental combinatorial de las partes para predecirla y/o explicarla? Aun más, ¿disponemos de los métodos, conceptos y herramientas para abordar tal desafío? La búsqueda de la visión sintética cambia junto con nuestro conocimiento biológico en expansión, y las preguntas actuales son de naturaleza diferente a las anteriores, probablemente debido a avances recientes espectaculares en genómica y ciencias computacionales. Ahora más que nunca podemos combinar muchas partes de un ser vivo; podemos incluso detectar varias de sus partes funcionando en un determinado momento y, también, cómo interactúan dichas partes. Si nos interesa la interacción entre componentes es debido a que se supone que muchas propiedades de los seres vivos son subproductos de tales interacciones. Una clase particular pero extremadamente importante de interacciones involucra a las propiedades emergentes.

Dentro del panorama actual, la aproximación al ser vivo se realiza a través de una combinación de herramientas analíticas conceptuales y experimentales poderosas y productivas, con la biología sintética permitiéndonos simular *in silico* el comportamiento de sistemas celulares, sobre los cuales tenemos un conocimiento cada vez más detallado. Los sistemas simulados están gobernados por un conjunto de reglas definidas (por ejemplo, axiomas) que pueden aproximarse gradualmente a las naturales, pero donde las propiedades emergentes pueden o no aparecer.

Supongamos que somos capaces de imitar perfectamente cualquier célula viva natural porque tenemos un conjunto de reglas y componentes predefinidos que nos permiten reproducir sus propiedades. Esta situación puede representar el umbral de nuestro conocimiento de un ser vivo particular y, de algún modo, representa el enfoque ideal de adquirir conocimiento biológico: la combinación de las visiones analítica y sintética. Permítaseme definir esto como el *estado integrativo final*, el estado de conocimiento biológico

del ser vivo particular que denominamos *célula*.

A continuación se presentan las cuestiones clave para preguntar en tal estado de conocimiento: ¿es el sistema simulado completamente predecible? ¿Es más predecible que el natural? ¿Pensamos realmente que cualquier comportamiento mostrado por la célula natural aparecerá también en la simulada? La respuesta a estas tres preguntas es negativa. El principal razonamiento tras esta respuesta yace en los teoremas de Gödel y las subsecuentes derivaciones de lo que se conoce como *límite de Gödel-Turing-Chaiting* (para una descripción más detallada, véase Moya *et al.*<sup>3</sup>).

Aplicado a cualquier sistema biológico (particularmente una célula), el teorema de la indecidibilidad de Gödel afirma que «existen propiedades dentro de una célula que no son ni demostrables ni refutables de acuerdo con las reglas que definen el sistema». Esto significa que, de acuerdo con las reglas y elementos componentes o partes que gobiernan el comportamiento celular, podría haber propiedades a partir de las cuales no podemos decir si éstas pueden o no derivarse de las reglas del sistema celular. Las propiedades emergentes pertenecen a este tipo de propiedad.

Por otra parte, el teorema de la incompletitud de Gödel afirma que «en una célula lo suficientemente bien conocida en la que se requiere la decidibilidad de todas sus propiedades, habrá propiedades contradictorias». La traducción biológica de este teorema es extremadamente importante dado que afirma que, sin importar lo bien que conozcamos un sistema celular particular, podremos encontrar propiedades y/o comportamientos que parecen contradictorios entre sí. La contradicción se aplica a sistemas formales y no es una descripción empírica adecuada al tratar sobre aspectos biológicos. Contradicción es la metáfora sintáctica que utilizamos al referirnos a ejemplos en los que podemos encontrar una célula *in silico* particular que muestra propiedades (algunas de las cuales pueden ser emergentes) que son opuestas a las de otra que se basa en las mismas reglas operacionales y componentes de partida que la primera.

Los teoremas de Gödel sobre células vivas admiten una traducción en el marco conceptual de las máquinas de Turing. La afirmación puede formularse como sigue:

*pueden aparecer funciones, estructuras, propiedades en general de las células vivas que no puedan ser computadas por ninguna máquina lógica.* Si consideramos una célula como una máquina de Turing (para una revisión extensa, véase Danchin<sup>4</sup>), entonces debería existir algún procedimiento finito (por ejemplo, un algoritmo) que nos muestre cómo computar su comportamiento. Como mencionaba anteriormente, podemos imaginar un estado integrativo de conocimiento biológico en el que podamos definir las reglas y todos los componentes de una célula viva. Por tanto, podemos supuestamente computar la célula y podríamos ejecutar el correspondiente algoritmo utilizando un aparato de cálculo, teniendo en cuenta que disponemos de cantidades ilimitadas de tiempo y espacio. Pero si aplicamos los teoremas de Gödel a entidades físicas y/o biológicas,<sup>5</sup> estos nos dicen que no podemos predecir la aparición de nuevas propiedades en la célula o la ausencia de estas y que, a veces, aparecerán propiedades que

versidad (tales como especies y también taxones filogenéticos más inclusivos), y a los eventos de extinción asociados (regulares o esporádicamente dramáticos), que han poblado nuestro planeta desde el momento en que apareció la vida. A lo largo de la historia, la vida ha mostrado una plétora de propiedades emergentes y, de algún modo, constituye el mejor modelo para estudiar la emergencia.

¿Existe alguna relación entre la continua aparición de innovaciones evolutivas y los teoremas de Gödel? O, para exponer la pregunta de otro modo, ¿cuál es la relación entre los teoremas de Gödel y la teoría evolutiva? La teoría neodarwinista de la evolución afirma que la evolución actúa mediante la selección de las variantes génicas que muestran una mayor eficacia relativa. La deriva genética aleatoria también puede promover el cambio evolutivo escogiendo aleatoriamente variantes genéticas que son selectivamente neutrales. El cambio evolutivo es, por

**«El teorema de la indecidibilidad de Gödel afirma que existen propiedades dentro de una célula que no son ni demostrables ni refutables de acuerdo con las reglas que definen el sistema.»**

sigan trayectorias contradictorias, sin importar lo profundos que sean nuestros conocimientos de la célula.

► **Teoría evolutiva y los teoremas de Gödel**

Como ya apreció Darwin, la historia de los seres vivos puede representarse como una figura arborescente, y hoy en día sabemos que un conjunto de eventos o grandes transiciones, si bien no necesariamente secuenciales (desde replicones únicos hasta cromosomas, desde procariontes hasta eucariotas, desde organismos unicelulares hasta multicelulares, etc.), han contribuido a dar forma a la diversificación de la vida. La teoría de la evolución trata la naturaleza de los factores causativos y casuales capaces de afectar no solo a estas grandes transiciones, sino también al espectacular rango de biodi-

tanto, gobernado por estas dos fuerzas, si bien no podemos descartar otras, lo que da pie a un nuevo gran debate en la historia de la biología.<sup>6</sup>

Consideremos el proceso evolutivo como algún tipo de algoritmo ejecutable que podemos denominar el *relojero ciego 1* (RC1) y a partir del cual conocemos absolutamente todas las fuerzas (reglas) que actúan sobre poblaciones de objetos vivos genéticamente diversos. ¿Podemos predecir los resultados esperados de RC1? No, si estamos de acuerdo que los teoremas de Gödel, del mismo modo que al aplicarlos sobre lenguajes formales, también son aplicables a los fenómenos físicos (biológicos) o materialistas que pueden ser descritos algorítmicamente.<sup>5</sup> No estoy afirmando que la vida sea totalmente impredecible; a menudo lo es para un cierto número de situaciones. Pero de vez en cuando, a través de la historia evolu-

tiva, han aparecido fenómenos emergentes. Parece que la evolución, los fenómenos emergentes y la impredecibilidad de la historia de la vida como un conjunto son perfectamente compatibles con las afirmaciones de Gödel. Como bellamente describía Danchin,<sup>4</sup> en contra de la interpretación de las afirmaciones de Gödel, y en referencia a las derivaciones posteriores de Turing y Chaitin en el sentido negativo de un límite superior a nuestra capacidad de conocimiento,<sup>3</sup> lo que observamos es la capacidad intrínseca de los sistemas vivos de crear permanentemente nueva información y seguidamente evolucionar. Esto es posible dado que en los estadios tempranos de la evolución de la vida apareció un dispositivo vivo, formado por una unidad de información codificada (DNA) y otro dispositivo (la maquinaria proteica) que decodifica y recodifica la información genética.

Supongamos que añadimos nuevas reglas al RC1 de tal modo que ahora estamos en la posición de poder explicar un fenómeno particular que era un fenómeno emergente bajo RC1. Llamemos a este nuevo sistema RC2. A pesar de que RC2 es más sofisticado y de mayor alcance que el anterior, será igualmente expuesto, según las afirmaciones de Gödel, a nuevos fenómenos impredecibles. Y así sucesivamente.

### ► Lecciones para la biología sintética

Como he mostrado, muchos fenómenos biológicos no son predecibles. Los fenómenos emergentes pueden aparecer en cualquier sistema vivo lo suficientemente complejo. Por lo tanto, necesitamos pensar sobre cómo se conceptualizan y desarrollan las metodologías en biología sintética. Existen dos visiones prevalentes: los puntos de vista *ingenieril* y *de sistemas*.

Desde el punto de vista de la ingeniería, la biología sintética es una disciplina ingenieril,<sup>7</sup> según la cual es posible estandarizar tanto la célula al completo como cualquier componente natural o artificial. Desde esta perspectiva, su comportamiento debería ser tanto predecible como

controlable. El énfasis en el control es de gran relevancia, puesto que implica que cualquier dispositivo biológico elaborado por el hombre debería comportarse siempre según lo esperado en un ambiente adecuado. Respecto al RC1, RC2, etc., tenemos aquí un caso de un *relojero-ingeniero no ciego* (RINC). A pesar de que RINC tiene una mayor capacidad de predecir resultados que RC, ¿podemos descartar las incertidumbres de Gödel? Al contrario que con RC, ahora podemos aplicar, por ejemplo, dos niveles de control de calidad: 1) explorar todas las circunstancias ambientales imaginables durante el estado de diseño y 2) cuando el aparato haya sido colocado en un chasis biológico y liberado. Es probable que los aparatos biológicos simples sean mucho más sencillos de controlar que las células vivas y, entre células, una célula mínima será mucho más fácil de controlar que una compleja. Pero escojamos trabajar con dispositivos sencillos o con células mínimas, no podemos excluir a priori la aparición de una propiedad emergente y, en consecuencia, necesitaremos pasar de RINC1 a RINC2 y así sucesivamente, como expliqué en la sección anterior.

La biología sintética también puede ser considerada como una metodología aplicada para crear sistemas biológicos a partir de los cuales podamos conseguir conocimiento. A esto lo denomino la visión del *relojero de sistemas no ciego* (RSNC). De modo complementario a la del RINC, esta visión abarca directamente fenómenos complejos y propiedades emergentes. Los avances en todas las áreas de la biología molecular y la biología computacional, junto a desarrollos recientes de la teoría de redes y de grafos, nos permiten simular el comportamiento celular, hacerle pequeños ajustes a voluntad, y observar los resultados de estas intervenciones.<sup>8</sup> A pesar de que RSNC también estará sujeto a las incertidumbres de Gödel, está conceptual y empíricamente más preparado para retrasar la transición de RSNC1 a RSNC2 de lo que lo está el paso de RINC1 a RINC2.

RSNC es probablemente más adecuado para cumplir las expectativas de los biólogos profesionales. RSNC también

queda al amparo del estado particular de la historia de la biología que denominé *integrativa* en la primera sección, que actualmente fusiona las tradiciones convergentes analítica y sintética.

### ► Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado gracias a las ayudas del Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto SAF2009-13032-C02-01), de la Generalitat Valenciana (Prometeo/2009/092) y Proyecto ST-FLOW de la UE. #

### Andrés Moya

INSTITUTO CAVANILLES DE BIODIVERSITAT I BIOLOGIA EVOLUTIVA, UNIVERSITAT DE VALÈNCIA Y CENTRO SUPERIOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD PÚBLICA (CSISP) VALENCIA

### ► Nota

Este artículo es la traducción, revisada y adaptada, del publicado en *Biological Theory* 2010; 4: 319-322.

### ► Bibliografía

- 1 Ayala F.J.: «Biology as an autonomous science». *Am Scientist* 1968; 56: 207-21.
- 2 Mayr E.: «The autonomy of biology», Walter Arndt Lecture, 2002. Disponible en: [http://www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/e01\\_2/autonomy.htm](http://www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/e01_2/autonomy.htm).
- 3 Moya A, Krasnogor N, Peretó J, Latorre A.: «Goethe's dream. Challenges and opportunities for Synthetic Biology». *EMBO reports* 2009; 10 Suppl. 1: S28-S32.
- 4 Danchin A.: «Bacteria as computers making computers». *FEMS Microbiol Rev* 2009; 33: 3-26.
- 5 Penrose R.: *The Emperor's New Mind: Concerning Computers, Minds, and The Laws of Physics*. Oxford: Oxford University Press, 1989.
- 6 Gould S.J.: *The Structure of Evolutionary Theory*. Cambridge: The Belknap Press of Harvard University Press, 2002.
- 7 Endy D.: «Foundations for engineering biology». *Nature* 2005; 438: 449-53.
- 8 Serrano L.: «Synthetic biology: promises and challenges». *Mol Syst Biol* 2007; 3: 158.