

Biología sintética

ENFRENTÁNDOSE A LA VIDA
PARA COMPRENDERLA, UTILIZARLA O EXTENDERLA

Kepa Ruiz-Mirazo, Alvaro Moreno

Además de pensar, y probablemente mucho antes, *hacer y deshacer* ha sido la manera característica del ser humano de entender y desenvolverse en el mundo. No hay duda de que la manipulación de objetos para descubrir qué son, de qué están hechos, así como para construir artefactos de distinto tipo a partir de ellos o de sus partes, ha desempeñado y desempeña un papel fundamental en nuestra evolución como especie. Quizás por eso tengamos tan profundamente enraizada la idea de que comprendemos algo, algo externo a nuestra propia obra, cuando somos capaces de construirlo efectivamente. Resulta curioso, incluso un tanto irónico, que sea un físico teórico como Richard Feynman, que dedicó la mayor parte de su vida al desarrollo de la teoría cuántica de campos, quien sea hoy célebre por la frase: «what I cannot create I do not understand» (*Lo que no puedo crear me resulta incomprendible*)¹ [Feynman 1988]. Pero esta concepción viene de muy lejos. El gran desarrollo de ingenios mecánicos entre los siglos XIII y XVI desembocó en la formulación en el siglo XVII de una estrategia de investigación científica basada en el principio de que explicar un fenómeno natural equivale a demostrar cómo éste puede ser generado por la actividad de un mecanismo [Bechtel & Abrahansen 2007]. Descartes, principal campeón de esta estrategia, argumentó que incluso las extraordinarias propiedades de los seres vivos podrían llegar a explicarse de manera similar a como los autómatas mecánicos producen ingeniosos movimientos. En su clásico ejemplo, el corazón humano actuaría como un horno, calentando la sangre y provocando de este modo su constante circulación.

Por supuesto, estas primeras explicaciones mecanísticas estaban mucho más basadas en la especulación que en la observación empírica, pero a medida que se desarrollaron las técnicas de investigación que asentaron e impulsaron la biología moderna, el progreso en nuestro conocimiento del funcionamiento de los seres vivos se fue identificando con la labor de desentrañar los mecanismos moleculares en los que está basado el metabolismo, tanto a nivel celular como

multicelular. Y aun cuando la posibilidad de recrear algo similar a un organismo completo se haya considerado siempre como muy remota, en la mente humana se ha mantenido la idea de que solo comprendemos del todo el funcionamiento de un sistema o mecanismo complejo cuando logramos reconstruirlo artificialmente. Ha sido necesario casi un siglo de avances, desde los pioneros trabajos del alemán Jacques Loeb y, sobre todo, del francés Stéphane Leduc [1912], para que esta concepción haya empezado a articular un verdadero programa de investigación en las ciencias de la vida, bajo el nombre de «biología sintética».

Un aspecto distintivo de la biología sintética frente a la biología tradicional es su capacidad de alterar de manera radical los procesos y la estructura organizativa básica, inherente a la vida. Cuanto más avanzamos en los conocimientos sobre la organización molecular de los sistemas vivos, más aumentamos nuestro poder de instrumentalizar dichos sistemas. Pero también, cuanto más avanzamos en nuestros conocimientos, más necesitamos recurrir a las técnicas de manipulación; más depende la investigación teórica de la manipulación sobre los objetos de estudio. La modificación –cada vez más honda y precisa– de los entresijos de la organización viviente se plantea ya no tanto como la aplicación tecnológica de unos determinados conocimientos teóricos, sino como un procedimiento necesario para avanzar en el propio conocimiento biológico. Por eso, el objetivo de comprender la vida parece cada vez más equivalente al de *fabricarla*. Como ya avanzó Robert Rosen [1991]: «La biología (...) no es simplemente el estudio de lo que los organismos revelan en el mundo externo de un biólogo o bióloga; sería y, de hecho es, mucho más que eso. La biología se convierte en una empresa creativa: fabricar cualquier realización de esa organización relacional esencial (es decir, fabricar un sistema material de acuerdo a dicho modelo) significa crear un nuevo organismo. Desde esta perspectiva, podemos vislumbrar el comienzo de una tecnología que viene de la mano de la biología teórica, una tecnología de la fabricación (...) uno de los aspectos realmente fascinantes de todo esto es que dicha tecnología es, en sí misma, descrita o realizada por la propia teoría que la genera.»

La biología sintética, aunque no sea fácil de definir como disciplina –o subdisciplina– de la biología, debido a la diversidad de líneas de investigación y planteamientos teóricos que abarca (ver el artículo de Evelyn Fox Keller en este mismo dossier), en términos generales puede considerarse heredera de tres tradiciones, desarrolladas científicamente durante el siglo XX, cada cual con una vocación y un conjunto de objetivos propios.

En primer lugar, constituye una continuación de los numerosos intentos que el ser humano ha realizado para producir sistemas biológicos (o cuasi-biológicos) nuevos, diferentes de los que actualmente encontramos en la naturaleza, ya sea desde un punto de vista *bottom-up* («de abajo a arriba»: que se aplica, en particular, en los estudios sobre química prebiótica y origen de vida) como *top-down* («de arriba a abajo»: búsqueda de formas de vida mínima –forzando una reduc-

ción de complejidad de las actuales) [Peretó & Catalá 2007]. Sea como fuere, la motivación fundamental detrás de estas tentativas, con independencia del tipo de enfoque que asumen, es lograr un *mayor conocimiento* del mundo biológico, de los principios organizativos y los límites a los que están sujetos los seres vivos, así como conseguir recrear las condiciones bajo las cuales pudieron emerger sobre la Tierra primigenia. Sintetizar vida, en este sentido, más allá del nada despreciable desafío experimental que supone, se concibe como un reto intelectual en sí mismo: se trata, como decíamos antes, de aprender más sobre la vida tratando de construirla, de *fabricarla* –en contraposición al trabajo de análisis descriptivo, que ha sido hasta ahora la piedra angular para generar conocimiento en biología [Benner & Sismour 2005].

Entre los antecedentes que dieron lugar al surgimiento de la biología sintética destaca, no obstante, por encima del resto, la ingeniería genética. En términos generales, la modificación de organismos vivos con objeto de satisfacer necesidades propiamente humanas se puede remontar hasta el neolítico, periodo durante el cual la selección artificial de plantas y animales dio lugar a la agricultura y la ganadería. Sin embargo, el desarrollo de la biología molecular durante la segunda parte del siglo xx permitió establecer una interfaz para la intervención sobre los sistemas biológicos totalmente revolucionaria, con un potencial sin precedentes para la canalización y el control de la acción externa: los genes, el DNA. Al principio, el tipo de modificación que las incipientes técnicas de la biología molecular facilitaban se circunscribía a la alteración de uno o varios genes del organismo, como en los famosos casos de bacterias productoras de insulina o de hormonas de crecimiento. No obstante, el renovado impulso obtenido a finales de siglo con el programa *genoma humano* y el consiguiente desarrollo de nuevas tecnologías de manipulación, secuenciación, análisis e integración de estructuras moleculares y datos a gran escala, ha dado lugar a una revolución dentro de la revolución. Ya no se trata de realizar ajustes finos, bien medidos, del metabolismo de un organismo mediante la introducción de pequeños cambios en sus instrucciones genéticas, o en determinados factores de transcripción. En la actualidad poseemos la capacidad de reconstruir –incluso, diseñar *de novo*– circuitos genéticos que, implementados en determinados seres vivos, pasan a regular su actividad y algunas de sus propiedades básicas de un modo muy profundo. Y esto abarca desde el nivel de interruptores o *switches* genéticos elementales hasta la lógica organizativa de todo un genoma [O'Malley *et al.* 2008]. De hecho, es este salto cualitativo, de envergadura y consecuencias todavía difíciles de estimar, lo que marca la transición entre la ingeniería genética y la biología sintética, puesto que la capacidad de modificación o intervención sobre el organismo pasa a ser ahora integral. Por ello, a diferencia de la ingeniería genética, la biología sintética se plantea como objetivo no solo la manipulación de la biología de los seres vivos existentes, sino el diseño y construcción de sistemas biológicos totalmente alternativos a los que encontramos en la naturaleza. En cualquier caso, el espí-

ritu o motivación subyacente a este paradigma de investigación, en sentido amplio, permanece inalterado: se trata de generar, transformar o hacer evolucionar sistemas biológicos para poder controlarlos, para utilizarlos con objetivos muy concretos, biotecnológicos, de *aplicación directa* en el mundo de las necesidades humanas [Endy 2005].

Por último, otra de las raíces importantes de esta nueva disciplina o área de investigación, posiblemente a un nivel más conceptual que práctico o sociológico (es decir, de traspaso de científicos de una comunidad a otra), es la «vida artificial» (VA). Durante la última década del siglo pasado, de la mano del desarrollo de las ciencias de la complejidad e inspirada fundamentalmente en la cibernética, la teoría de la información y la teoría de sistemas, surgió una corriente científica interdisciplinar que planteaba el reto de *ampliar* el marco teórico y experimental en el que debería estudiarse el fenómeno biológico: desde la vida «tal como la conocemos» hacia la vida «tal como podría ser», según lo expresó uno de sus fundadores [Langton 1989]. Las tesis más fuertes de la VA, que proponían una concepción demasiado abstracta y desmaterializada de los seres vivos y sus formas de organización y evolución, han ido perdiendo vigencia en los últimos tiempos, en favor de una visión más concienciada en torno a toda la problemática que lleva consigo la implementación físico-química de un sistema biológico (real, material, no virtual), con todas sus implicaciones. No obstante, la apuesta por investigar sistemas que van más allá de la biología conocida, ya sea partiendo de una química (o bioquímica) alternativa, desarrollando una robótica muy plástica (auto-constructiva), o introduciendo componentes, módulos o subsistemas artificiales en los naturales (es decir, creando híbridos), sigue siendo una reivindicación que hizo suya la VA y que ha heredado la biología sintética. Así mismo, el empleo de modelos teóricos y simulaciones como parte consustancial de su actividad de investigación es un rasgo (metodológico) que comparten ambas disciplinas. Objetivo: *extender* la biología actual, basada en el estudio de sistemas naturales, hacia un ámbito en el que se funda con lo artificial, haciendo desaparecer, eventualmente, la tradicional frontera entre ambos dominios.

Dentro de este contexto general, como observadores privilegiados del surgimiento de un área de investigación que consideramos de gran interés y con un enorme potencial transformador, la tesis principal que pretendemos exponer y explicar brevemente en este artículo es que la biología sintética, con independencia de la vocación general, los objetivos y los métodos específicos que cada investigador o grupo de investigadores siga, supone –en todos los casos– un *enfrentamiento* con la vida. Un enfrentamiento más o menos directo pero siempre generador de una tensión, que la ciencia y la tecnología deben tratar de aprovechar de la forma más productiva, aunque al mismo tiempo también pondrá de relieve los límites de esta manera de encarar los fenómenos biológicos. Dicha tensión está relacionada, principalmente, con dos propiedades que consideramos clave para entender la organización y la dinámica características de los seres

vivos («autonomía» y «capacidad de evolución abierta» [Ruiz-Mirazo *et al.* 2004]) y surge por el modo en que éstas se ven intrínsecamente alteradas a raíz del tipo de intervención que propone llevar a cabo la biología sintética.

Vayamos por partes. Uno de los rasgos fundamentales de cualquier organismo vivo es su metabolismo: es decir, la continua transformación de materia y energía que dicho organismo capta del entorno para su realización y mantenimiento como tal sistema; es decir para su incesante dinámica de (auto-)construcción y reparación en condiciones alejadas del equilibrio. Sobre esto se funda la idea de «autonomía básica» [Ruiz-Mirazo & Moreno 2004], aplicable a sistemas vivos mínimos, o incluso a precursores de los mismos. La autonomía, por tanto, no debe entenderse aquí en un sentido radical o extremo del término: los organismos autónomos (biológicos) no producen *todo* lo que los constituye, ni logran hacerse independientes de la entrada de recursos materiales y energéticos. Ahora bien, manteniéndose como sistemas abiertos, alejados del equilibrio, sí consiguen construir y re-construir un conjunto de componentes propios, no presentes en el entorno, entre los cuales se establece una fuerte imbricación o integración funcional, y mediante los cuales *determinan* (especifican, dentro del margen de posibilidades que ofrecen las leyes físicas y químicas) su dinámica operativa interna, así como el modo en que definen su relación con el ambiente inmediato (es decir, su capacidad agencial, o de respuesta adaptativa ante perturbaciones).

En otras palabras, los seres vivos poseen una identidad propia, auto-constitutiva, basada en procesos de interacción, transformación y síntesis de aquellos componentes (proteínas, DNA, RNAs, membranas lipídicas, etc.) que los hacen tan especiales, no sólo en su funcionamiento interno sino en su comportamiento hacia el exterior. Esto se logra mediante una dinámica de transformaciones cíclicas, recurrentes (lo que diversos autores han concebido y descrito como una organización operacionalmente «cerrada», «recursiva» o «auto-referencial» [Letelier *et al.* 2007] pero que siempre involucra acciones e interacciones mediadas por el entorno inmediato del sistema)³, en la que los componentes complejos que determinan la actividad funcional y agencial del sistema son, a su vez, sintetizados a través de la misma. La «lógica organizativa» del sistema está, por tanto, basada en una suerte de circularidad causal que, además, opera a distintas escalas temporales y espaciales (pues los propios componentes genéticos, aunque heredados por cada organismo, son en última instancia generados por los seres vivos a lo largo de su proceso de evolución).

Por tanto, cuando los humanos pretendemos *fabricar* vida (o componentes, mecanismos, módulos, subsistemas... biológicos), más que dejar que *se fabrique a sí misma* (o a sus partes funcionales) estamos interfiriendo precisamente en su naturaleza más íntima, en el *modus operandi* que la define como tal. Y esto ocurre tanto si nuestra estrategia es específicamente de «control» (planteamiento del ingeniero o biotecnólogo, según ha sido descrito anteriormente), como si es de «ampliación» o de «recreación» del mundo biológico. Es algo inherente

al enfoque sintético y que tiene que ver con el ensamblaje o la introducción de ingredientes exógenos, artificialmente generados, en la simulación del fenómeno natural o en la cadena de procesos auto-productivos y auto-reproductivos que llevan a cabo continuamente los seres vivos. Dependiendo de lo sustancial que sea la intervención, el sistema/subsistema biológico que la sufre puede integrarla y seguir funcionando, o cesar en su dinámica y, a la postre, descomponerse.

Es decir, la intervención supone un reto, un enfrentamiento *de facto* con lo vivo: el experimentador genera una tensión en el sistema, que no tiene por qué resolverse favorablemente. En efecto, la modificación impuesta sobre el sistema, o bien su realización alternativa, podría romper o no llegar a mantener esa coherencia reactiva-metabólica global, en el intento de explorar nuevas formas de la misma.⁴ Pero cualquier implementación artificial de vida ha de satisfacer, aunque sea en un sentido mínimo, la lógica de un sistema capaz de auto-repararse, auto-mantenerse, auto-(re)producirse... Y, de hecho, esto es lo que lo diferencia radicalmente de toda máquina o sistema producido –hasta la fecha– por diseñadores humanos (una diferencia que, no conviene olvidar, ya fue señalada por Kant en la *Crítica del Juicio*, hace más de dos siglos). Mientras que en una máquina las partes son previas y constituyen al sistema, en un ser vivo las partes están en una relación de dependencia mutua, hasta el punto de que se desintegran fuera del sistema. Además, la organización metabólica está basada en unos componentes y agregados especiales, que a nivel molecular son esencialmente las enzimas, cuya función es coordinar y regular de manera muy sofisticada todos los procesos físico-químicos que sostienen el sistema, que hacen que éste se auto-mantenga con sorprendente robustez. Sorprendente sobre todo puesto que estos complejos compuestos moleculares (biopolímeros que actúan como catalizadores/reguladores), efectivamente, también se degradan y por tanto, han de ser repuestos por la actividad del propio sistema [Rosen 1991 – ver también: Letelier *et al.* 2007]. Así pues, literalmente, el sistema está obligado a fabricarse a sí mismo. Y esto es lo que significa, en la acepción más básica o mínima del término, devenir «autónomo» –lo cual constituye, por su propia condición, uno de los aspectos más difíciles de abordar desde un punto de vista sintético-artificial.

Por si esto fuera poco, no debemos considerar los sistemas biológicos únicamente como formas complejas de organización (metabolismos): también resulta esencial tener en cuenta la manera en que se genera dicha organización, esto es, su origen evolutivo (el ser fruto de un proceso de cambio y reestructuración progresiva en el tiempo), y no por diseño inmediato. Obviamente esto no es un requisito en sí mismo, sino una consecuencia de la idea misma de autonomía, pues si, como hemos dicho, el sistema ha de fabricarse a sí mismo, la existencia de estructuras moleculares complejas (como las enzimas) mutuamente adaptadas, coordinadas, funcionalmente integradas en una organización celular auto-productiva, sólo puede generarse como resultado de innumerables ensayos, como consecuencia de una larguísima serie de tentativas o tests de «prueba

y error», que conducen a un proceso histórico de decantación y acumulación paulatina de variantes exitosas. Por supuesto, artificialmente también es posible manipular o encauzar una dinámica evolutiva de este tipo y, en ese sentido, podríamos actuar como «diseñadores indirectos» de las propiedades del sistema biológico alternativo, sintético; pero la escala temporal en la que ha tenido lugar la evolución por selección natural implica un número tan enorme de pruebas y descartes que ni de lejos podríamos sustituirlo o emularlo enteramente. Además, hay un componente importante que cambia en el propio proceso evolutivo (si lo comparamos con el proceso natural) por el hecho de forzar al sistema *desde fuera* en una u otra dirección.

Este es el caso, típicamente, en los experimentos basados en técnicas de evolución molecular *in vitro*, u otros métodos de simulación más abstractos (como los algoritmos genéticos), inspirados en la repetición de ciclos de «amplificación-diversificación-selección», en los que se define externamente una función de *fitness* para el sistema (entendido realmente como una población de sistemas, sujetos a mutación y variación fenotípica). Al marcar el objetivo al que se quiere hacer tender el sistema –o conjunto de sistemas– de un modo extrínseco al mismo, el investigador está condicionando de manera fundamental la dinámica evolutiva generada en el experimento. Esto puede ser irrelevante cuando lo que se busca es optimizar determinadas características de un tipo de molécula (así, en el caso de los «aptámeros», la afinidad química a una molécula *target* bien definida; o en poblaciones supuestamente prebióticas de ARN, su velocidad de replicación), por encima de otras consideraciones. No obstante, si la motivación es reproducir, aunque sea con componentes sintetizados artificialmente, el modo de evolucionar propiamente biológico (es decir, la capacidad de «evolución abierta» de los seres vivos [Ruiz-Mirazo et al. 2008]) deberíamos dejar mucho más libre al sistema, para que él mismo encuentre o defina su función de *fitness* –si es que lo necesita y le resulta posible hacerlo– a lo largo del proceso. Recientes experimentos llevados a cabo con redes de pares complementarios de moléculas de ARN que van modificándose y evolucionando de forma indefinida [Lincoln & Joyce 2009] apuntan en esta línea.

En definitiva, dentro de este nuevo campo de investigación se vislumbran dos posibles estrategias generales muy distintas, aunque ambas probablemente necesarias para determinar su potencial real y sus limitaciones como subdisciplina científica. Por un lado, la biología sintética que se enfrenta a la vida de un modo frontal, pretendiendo controlarla y dirigirla, rediseñarla sin mayores contemplaciones. Por otro, la que se plantea un reto más sutil o indirecto, «pactando» con algunas de las propiedades fundamentales que reconocemos en los seres vivos y asumiendo que son ellos mismos los que las deben realizar. Esto último supone concebir y llevar a cabo experimentos en los cuales se aprovechen los procesos de auto-organización y auto-ensamblaje que caracterizan a muy diversos componentes materiales, ya sean naturales (entre ellos, los que utiliza la vida conocida

sobre el planeta Tierra y similares) o totalmente artificiales; pero, en definitiva, procurando al sistema una mayor «libertad», tanto en su dinámica constitutiva (integración de su organización básica) como evolutiva (es decir, su devenir histórico). Un ejemplo de la primera estrategia podría ser el proyecto de estandarización de partes/módulos/interruptores biológicos o *biobricks* [Endy 2005; Endy et al. 2010] para poder luego implementarlos o combinarlos en redes o circuitos con propiedades útiles, aplicadas, incluso optimizables a través de un proceso de selección artificial. En cuanto a la segunda, destaca el trabajo que viene llevando a cabo el grupo de J. Szostak [Chen et al. 2004; Mansy et al. 2008] sobre modelos protocelulares en los que se intenta combinar dinámicas autorreplicativas de biopolímeros (por ejemplo, oligonucleótidos) con procesos de autoensamblaje, crecimiento y autorreproducción de vesículas prebióticas, las cuales compiten por recursos en un escenario evolutivo pre-darwiniano.

Ambas estrategias proporcionarán resultados de gran interés, haciendo que vayamos descubriendo los límites que la vida marcará con respecto a nuestro empeño por *hacerla y deshacerla*, por comprenderla, utilizarla o extenderla. Así mismo, muy probablemente ambas estrategias contribuirán a lo que Michel Morange (ver su artículo en este dossier) considera como uno de los principales logros potenciales de la biología sintética: acercar lo que denomina «la biología funcional» (es decir, la tradición fisiológica, de causas próximas) y «la biología evolutiva» (la tradición heredera de Darwin, de las causas últimas o lejanas, según el esquema de Mayr [1961]). Otras subdisciplinas, o áreas de investigación en biología, como la «Evo-Devo» [Raff 1996] llevan un tiempo ya contribuyendo significativamente en ese sentido, pero el potencial de la biología sintética se antoja mayor, dadas sus premisas y objetivos a largo plazo. La clave residirá en que la acción humana diseñe y prepare condiciones materiales o formales (o, quizá, una combinación apropiada de ambas) tales que se fuerce/posibilite la emergencia de estructuras y comportamientos, tanto funcionales como evolutivos, análogos a los que caracterizan al universo biológico.

¿Cuándo estaremos finalmente fabricando un ser vivo genuinamente nuevo? ¿Dónde encontraremos la frontera entre la manipulación radical de lo real, naturalmente existente, y la vida artificialmente creada? Tal vez la única respuesta posible o, mejor dicho, prudente, inteligente, a este tipo de cuestión sea admitir que nos resultará muy difícil saberlo. Seguiremos poniendo en duda, una y otra vez, que algo sea cualitativamente nuevo desde un punto de vista biológico... quizá hasta que el sistema creado nos lo demuestre *por sí mismo*, sin ni siquiera preguntárselo.

NOTAS

1. Traducción libre de los autores.
2. Traducción libre de los autores. Texto original [Rosen 1991; p 245]: «Biology (...) is not simply the study of whatever organisms happen to appear in the external world of the biologist; it would

be, and in fact is, much more than that. Biology becomes in fact a creative endeavour, to fabricate any realization of the essential relational organization (i.e., to fabricate a material system that possesses such a model) is to create a new organism. Seen in this light, we can see the beginning of a technology that comes along with theoretical biology, a technology of fabrication (...) one of the truly fascinating features of all of this is that this technology is itself described by, or realizes, the very theory that generates it.»

3. Para una crítica a las nociones clásicas de Maturana y Varela, Rosen, Ganti o Kauffman, entre otros, ver [Ruiz-Mirazo & Moreno 2004].
4. De ahí, por ejemplo, el mérito del grupo de Craig Venter (aunque no hace falta que se lo digan), que hace un par de años consiguió poner en marcha el metabolismo de un microorganismo (*Mycoplasma capricolum*) pero no instruido por su genoma natural sino por un substituto artificial, construido a partir de elementos sintéticos, si bien fue copiando al detalle el genoma de otro organismo similar, de una especie cercana (*Mycoplasma mycoides*) [Gibson et al. 2010].

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BECHTEL, W. & ABRAHAMSEN, A. (2007): «Mental mechanisms, autonomous systems, and moral agency». *Proceedings of the Cognitive Science Society* (pp. 95-100), Austin, TX, Cognitive Science Society.
- BENNER, S. A., & SISMOUR, A. M. (2005): «Synthetic biology», *Nature Reviews Genetics* 6: 533-543.
- CHEN I. A., ROBERTS, R. W. & SZOSTAK, J. W. (2004): «The emergence of competition between model protocells», *Science* 305:1474-76.
- ENDY, D. (2005): «Foundations for engineering biology», *Nature* 438(7067): 449–453.
- ENDY, D., KNIGHT, T., & Ha, L. (2010): The BioBricks Foundation Inc. <<http://bbf.openwetware.org>> .
- FEYNMAN, R. P. (1988): Richard Feynman's Blackboard at Time of His Death. Photo ID 1. 1029. <<http://www.archives.caltech.edu>> .
- GIBSON, D. G. *et al.* (2010): «Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome», *Science* 329: 52-56.
- LANGTON, C. G. (1989): Artificial Life. En: *Artificial Life I (Proceedings of the First Conference on Artificial Life, Los Alamos, September, 1987)*, C. G. Langton, (ed.): Addison-Wesley, Redwood City (pp. 1-47).
- LEDUC, S. (1912): *La biologie synthétique, étude de biophysique*, París, A. Poinat, ed.
- LETELIER J. C., SOTO-ANDRADE, J., GUÍÑEZ ABARZÚA, F., CORNISH-BOWDEN, A. & CÁRDENAS, M. L. (2006): «Organizational invariance and metabolic closure: analysis in terms of (M,R)-systems», *J Theor Biol* 238: 949–961.
- LINCOLN, T. A. & Joyce, G. F. (2009): «Self-sustained replication of an RNA enzyme», *Science* 323: 1229–1232.
- MANSY, S. S., SCHRUM, J. P., KRISHNAMURTHY, M., TOBÉ, S., TRECO, D. A. & SZOSTAK, J. W. (2008): «Template directed synthesis of a genetic polymer in a model protocell», *Nature* 454, 122-126.
- MAYR, E. (1961): «Cause and effect in biology. Kinds of causes, predictability and teleology are viewed by a practicing biologist», *Science* 134, 1501-1506.
- O'MALLEY, Powell, A., DAVIES, J. F. & CALVERT, J. (2008): «Knowledge-making distinctions in synthetic biology», *BioEssays* 30: 57-65.
- PERETÓ, J. & CATALÁ, J. (2007): «The Renaissance of Synthetic Biology», *Biological Theory* 2(2): 128–130.
- RAFF, R. A. (1996): *The Shape of Life: Genes, Development, and the Evolution of Animal Form*, The University of Chicago Press.

- ROSEN, R. (1991): *Life itself: A comprehensive inquiry into the nature, origin and fabrication of life*, Nueva York, Columbia U. P.
- RUIZ-MIRAZO, K. & MORENO, A. (2004): «Basic Autonomy as a fundamental step in the synthesis of life», *Artificial Life* 10 (3): 235-259.
- RUIZ-MIRAZO, K., PERETÓ, J. & MORENO, A. (2004): «A universal definition of life: autonomy and open-ended evolution», *Orig Life Evol Biosph* 34: 323-346. Re-editado en: *The Nature of Life*, M. Bedau & C. Cleland (eds.), Cambridge University Press, 2010.
- RUIZ-MIRAZO K, UMEREZ J, & MORENO A (2008): «Enabling conditions for open-ended evolution», *Biology & Philosophy* 23(1): 67-85.

.....

KEPA RUIZ-MIRAZO es investigador del programa Ramón y Cajal en la Universidad del País Vasco (UPV/EHU), licenciado en Ciencias Físicas y doctorado por un programa interdisciplinar sobre Sistemas Complejos. Se dedica actualmente al desarrollo de modelos protocelulares, tanto experimentales como teóricos, en el marco de un trabajo de reflexión filosófica más general en torno a los problemas de definición, origen y evolución de vida.

ALVARO MORENO BERGARECHE es catedrático de Filosofía de la Ciencia en la Universidad del País Vasco (UPV/EHU) donde ha creado un Grupo de Investigación sobre Filosofía de la Biología y Sistemas Complejos.