

# ¿Qué es la vida?

María Luz Cárdenas, Gabriel Piedrafita, Francisco Montero  
y Athel Cornish-Bowden

*Tomando a Robert Rosen como referencia fundamental para explicar la complejidad de la vida a través de la noción de cierre o circularidad metabólica, este grupo de autores propone la multifuncionalidad enzimática como solución al potencial problema de regresión al infinito implícito en la teoría. Asimismo, nos ofrecen una visión sintética que relaciona dicha teoría con otros modelos clásicos de metabolismo en su sentido más básico, aunque concluyen que una teoría completa sobre la vida está aún por llegar.*

¿Qué es la vida? Es el tipo de pregunta que sorprende, pues parece un interrogante más bien del ámbito filosófico que del científico, y más de un biólogo ha pensado que no es una pregunta que interese actualmente. Esta visión puede explicar que en el año 2005, cuando la revista *Science* festejó su aniversario 125 a través de la edición de un número especial que contenía las 125 preguntas y puzzles científicos más importantes a resolver hoy en día, en diferentes disciplinas, la pregunta «*What is life?*» no aparece mencionada. Posiblemente los editores de *Science* consideraron que la respuesta ya era conocida o bien que la pregunta no tenía interés. Sin embargo, todavía no se tiene una respuesta adecuada, y sería un error sostener que carece de importancia. En efecto, el avance científico requiere, por una parte, avance tecnológico que permita abrir camino y, por otra, una visión directiva que indique qué camino seguir, que actúe como señal iluminadora. La teoría de la evolución por selección natural desempeña este papel, pero no basta por sí sola, y es la única

gran teoría con que cuenta la biología. La justa comprensión de lo que es la esencia de un ser vivo puede constituir el marco conceptual para entender los diferentes procesos biológicos. Además, la búsqueda de vida en otros planetas, que podría presentar diferentes soportes materiales a los de la vida terrestre, requiere una definición clara para poder identificarla. De ahí el interés de tener una *buena teoría* sobre la esencia de la vida, que puede también ayudar a comprender cómo se originó.

Las primeras teorías que tratan de explicar la organización de los sistemas vivos sin recurrir al vitalismo, aparecen con los enciclopedistas,<sup>1</sup> en particular con De la Mettrie y su libro *L'homme machine*, que asimila un ser vivo a un autómatas. Esta metáfora va a ser cambiada por Leduc en 1912, por una basada en una teoría fisicoquímica de la vida (jardines osmóticos). En su libro *La biologie synthétique*, en vez de engranajes dinámicos, Leduc ve los sistemas vivos en términos de metabolismo, y elige como metáfora un sistema simple de reacciones inorgánicas.<sup>2</sup> La producción de jardines osmóticos requiere solamente de sales químicas simples, y puede ser fácilmente realizada hoy

en día (fig. 1). Se logra obtener así formas similares a las observadas en los seres vivos en función del tipo de sales implicadas en la mezcla y de sus concentraciones: forma de algas, de champiñones, de conchas marinas y otras. Esto le lleva a postular que si un sistema artificial es capaz de reproducir la morfología de un ser vivo, es isomorfo con un sistema vivo. Aunque esta metáfora sea rudimentaria, contiene la idea importante que una red de procesos fisicoquímicos puede presentar propiedades emergentes. El trabajo de Leduc fue, sin embargo, mal comprendido en su época, pues se le acusó injustamente de vitalista, cuando en realidad él se interesaba en el origen de la vida, en cómo llegar a crear seres vivos de una manera artificial.

El interrogante sobre la naturaleza de la vida adquirió particular interés en 1944, con el libro *What is life?*, del físico Erwin Schrödinger, basado en la serie de conferencias que dictó en Dublín a un público general en 1943. Dada su gran reputación, este libro tuvo mucha influencia en atraer físicos al ámbito de la biología, pues les mostró que ella ofrecía preguntas de interés. Sin embargo no llegó a crear escuela, y la naturaleza de la vida siguió

siendo un tema sin mayor atracción para el común de los biólogos, más interesados en comprender detalles de los sistemas vivos, que en la vida misma. Hubo unos pocos, sin embargo, que aceptaron el desafío de tratar de responder a la pregunta de Schrödinger, pero sin comunicación entre ellos.<sup>1</sup> Así, Robert Rosen vio la vida en términos de *sistemas de metabolismo y reparación (M,R Systems)*; Humberto Maturana y Francisco Varela en términos de *autopoiesis*, Tibor Gánti en términos de *chemoton*, Manfred Eigen y Peter Schuster en términos de *hiperciclos*, y Stuart Kauffman en términos de *grupos autocatalíticos*. La falta de interacción hizo que se avanzara en el tema menos de lo que hubiera sido posible si se hubiesen comunicado entre ellos, porque las diferentes teorías tienen puntos en común, en particular la idea de cierre<sup>1</sup>. (Véase el recuadro adjunto «Similitudes y diferencias entre las principales teorías».)

Así, aunque estas diversas teorías sobre lo que es la esencia de un ser vivo son diferentes, lo son más en apariencia que en lo esencial. No obstante, no es fácil comparlas porque en algunos casos una misma idea se expresa en forma diferente, y en otros diferentes ideas se encuentran expresadas en términos similares y, en general, siempre se enfatizan diferentes aspectos. La diversa nomenclatura y simbología utilizada impide visualizar fácilmente un punto clave, que es el tener en común un punto central: el concepto de *circularidad (cierre)*. Rosen expresa

esta idea diciendo que un organismo es cerrado respecto a la *causa eficiente*; es, por cierto, abierto respecto a la *causa material*, pues intercambia energía y materia con el ambiente que lo rodea. Aristóteles define cuatro causas y la causa eficiente responde a la pregunta «¿quién lo hizo?». Para Rosen lo crucial en un ser vivo es la disponibilidad de catalizadores, enzimas hoy en día, todos los cuales deben ser fabricados por el organismo: ninguno debe venir del exterior. Esta idea induce un serio problema teórico de *regresión al infinito*, pues los catalizadores no duran eternamente ni son un regalo del cielo. Deben ser producidos y reemplazados continuamente. En algunos casos puede haber reparación, pero en general necesitan ser reemplazados. Por eso, nos ha parecido más adecuada la palabra *reemplazo* que *reparación*. Así, los sistemas (M,R) de Rosen son en realidad sistemas de metabolismo y de reemplazo.<sup>3</sup> El reemplazo de los catalizadores implica la necesidad de otros catalizadores que permitan su síntesis, y estos catalizadores adicionales requieren a su vez de otros, y así sucesivamente. Esto implica un problema serio que debió resolverse en el origen de la vida. Se puede considerar que la esencia de un ser vivo es una red de procesos, tal como lo es el metabolismo, pero para que esta red se pueda perpetuar en el tiempo se requiere reemplazar los catalizadores, sin que esto implique una *regresión al infinito*. Parece una tarea imposible que Rosen resuelve introduciendo una función *beta* ( $\beta$ ) en su sistema

de ecuaciones que le permite cerrar el círculo (véase la figura 3 de Letelier *et al.*, 2011<sup>1</sup>), pero esta función  $\beta$  es un tanto oscura, y Rosen vuelve en sus trabajos una y otra vez sobre este punto. Extrapolando de la función  $\beta$  a la biología pensamos que la clave es la multifuncionalidad, en particular a nivel del reemplazo de los catalizadores.<sup>4</sup>

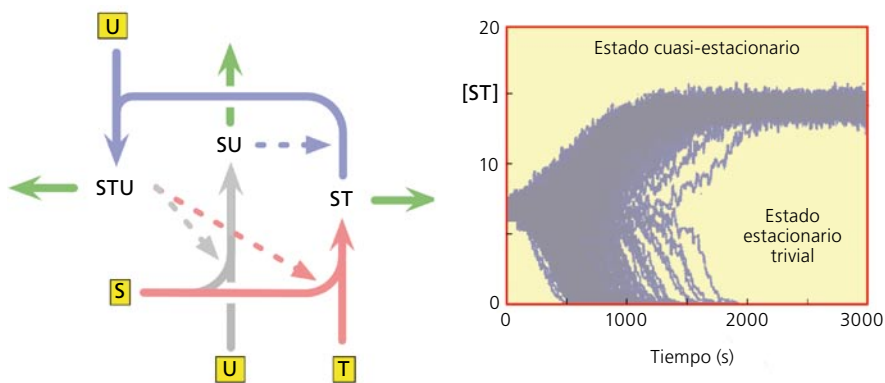
Si se acepta la idea de que algunos catalizadores pueden catalizar más de un tipo de reacción, es posible construir un sistema simple, termodinámicamente abierto, en que cada catalizador es producido internamente, y donde hay algunas sustancias externas que son transformadas irreversiblemente en productos finales que salen del sistema, obteniéndose de esta manera la energía para mantenerlo en situación de no-equilibrio, que puede dar lugar a procesos de autoorganización y emergencia, como la biestabilidad<sup>5</sup> (fig. 2). La figura muestra un sistema (M,R) con dos catalizadores (STU y SU), uno de ellos con doble función, que son producidos a partir de tres precursores (S, T y U). El sistema logra mantenerse a pesar de que existe pérdida de catalizadores por degradación u otra causa.<sup>5,6</sup>

La necesidad de multifuncionalidad, que aparece como obvia al seguir el razonamiento de Rosen, aunque él nunca lo planteó, se ve fuertemente apoyada por el descubrimiento de más y más casos de proteínas (u otro tipo de moléculas) que presentan más de una función. Por ejemplo, la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa cumple varias funciones que van más allá de simplemente catalizar la oxidación del gliceraldehído 3-fosfato. A esta propiedad de realizar un trabajo adicional y diferente (pluriempleo), se la ha llamado en inglés *moonlighting*. En esto de la multifuncionalidad hay matices. Así, el ribosoma es un ejemplo de multifuncionalidad a gran escala, en el sentido que un mismo ribosoma, que es un catalizador, puede catalizar la síntesis de muchas proteínas diversas, pero no es un caso de *moonlighting*, porque es el mismo tipo de trabajo.

Tanto las proteínas (enzimas o no) como los ácidos nucleicos son producto del metabolismo, y son, en consecuencia, metabolitos. El metabolismo es una función que hace metabolismo; la organización del metabolismo y de los seres vivos es circular. Esta circularidad derivada de la necesidad que los entes vivos sean cerrados a la causa eficiente, tiene



Figura 1. Jardines osmóticos obtenidos por la adición de cristales de sulfato de cobre y de sulfato ferroso a una solución de silicato de sodio



**Figura 2.** A la izquierda un modelo de un sistema (M,R) que se autoorganiza, constituido por tres reacciones químicas indicadas con flechas continuas de colores diferentes

Las flechas verdes representan pérdida irreversible de los intermediarios correspondientes y las flechas discontinuas indican catálisis: STU cataliza dos reacciones y SU cataliza una. Los componentes enmarcados en amarillo se suponen existentes en el medio ambiente y libremente disponibles. A la derecha 300 simulaciones de la evolución del sistema a partir del mismo estado inicial en condiciones estocásticas, es decir, suponiendo que el número de moléculas sea lo suficientemente pequeño como para que las fluctuaciones al azar sean significativas. Alrededor de un 50 % de las simulaciones muestran un colapso a un estado estacionario trivial, en el que  $[ST] = [SU] = [STU] = 0$ , pero en el resto se alcanza un estado cuasi-estacionario con concentraciones no triviales de intermediarios.

Fuente: Adaptada de Piedrafita et al.<sup>6</sup>

una implicación muy importante: el concepto de *jerarquía*, que ha sido muy útil para analizar las complejas interacciones en biología, desaparece, aunque siga siendo muy útil al examinar partes de un sistema.<sup>1</sup>

La modelización en el computador es una herramienta muy útil para ayudar a comprender cómo el cierre o circularidad metabólica se puede establecer y mantener en un sistema simple. Así, hemos modelado el sistema de la figura 2, tanto en el límite determinista, donde el número de moléculas es tan elevado que permite trabajar en términos de concentraciones,<sup>5</sup> como estocástica,<sup>6</sup> es decir, suponiendo un número de moléculas suficientemente pequeño como para que las variaciones estadísticas y las fluctuaciones derivadas de ellas necesiten tenerse en cuenta. Este último punto tiende a olvidarse, pero es importante de considerar en sistemas biológicos, pues pueden tratarse de compartimentos con un reducido número de algunas moléculas. De ahí la necesidad de la modelización estocástica, pues para que la modelización pueda alcanzar un significado fisiológico, el sistema modelado debe ser capaz de automantenerse en un compartimento pequeño, y en el cual el número de moléculas de diferentes clases no puede considerarse como infinito. Esta restricción resultó ser menos grave que lo que temíamos, pues fluctua-

ciones al azar en el número de moléculas no impiden la estabilidad a largo plazo de sistemas pequeños, de  $10^{-19}$  litros (mucho más pequeños que una célula bacteriana, alrededor de  $10^{-15}$  litros) o aún más pequeños.

Además del cierre catalítico, otro aspecto a considerar es que el sistema debe tener un límite físico: una membrana o pared celular que mantenga el sistema en un espacio separado del entorno y de otros posibles competidores por nutrientes, algo esencial para completar la individualización. Se ha sugerido que los primeros organismos existieron en cavidades minerales naturales, y por tanto desprovistos de una membrana: los jardines osmóticos se están estudiando en este contexto.<sup>7</sup> Un sistema como el de la figura 2 podría mantenerse casi indefinidamente en estas condiciones. Sin embargo, carecería, dadas las limitaciones impuestas por el límite exterior, de la flexibilidad necesaria para posibilitar a largo plazo, no solo ya el crecimiento y la reproducción, sino un adecuado control sobre los procesos metabólicos internos. En cambio, esto es algo que un compartimento lipídico como es una vesícula membranosa, fruto del autoensamblaje espontáneo de lípidos, sí podría permitir. Por supuesto, la encapsulación en una vesícula lipídica entraña en contrapartida nuevas limitaciones, como la necesidad de una adquisición

de nutrientes a través de la membrana lo suficientemente rápida como para compensar la velocidad con la que son consumidos los metabolitos internos. Solo de esta manera el sistema puede automantenerse.<sup>8</sup>

### ► Características que una teoría de la vida debería considerar

Un modelo que pretenda expresar lo esencial de un ser vivo debe satisfacer varios criterios:

- Ser termodinámicamente abierto, con una conversión irreversible de nutrientes (típicamente reacciones redox) para permitir el flujo energético y la existencia en condiciones de no-equilibrio.
- En general, las reacciones tienen que ser catalizadas, y los catalizadores tienen que tener un cierto grado de especificidad.
- El sistema necesita ser catalíticamente cerrado, es decir ningún catalizador debe venir del exterior, todos deben ser hechos por el sistema.
- El problema de regresión al infinito, generado al ser el sistema catalíticamente cerrado, debe estar planteado y resuelto.
- Tiene que ser estructuralmente cerrado, para permitir individualidad donde se pueda generar la red de procesos. Esto no puede ocurrir en una sopa prebiótica, aunque existan las moléculas adecuadas. La vida no habría podido surgir sin un cierre estructural.

Ninguna de las teorías que hemos mencionado en este artículo satisface claramente todos estos criterios. Así, por ejemplo, las teorías de la *autopoiesis* y del *chemoton* no mencionan el requerimiento de catalizadores específicos, por lo que no es sorprendente que falte también la noción de cierre catalítico. Por otra parte, los sistemas (M,R), los *hiperciclos* y los *grupos autocatalíticos* carecen de cierre estructural. Por cierto, puede argumentarse que las características que parecen faltar están en realidad implícitas, o pueden ser agregadas fácilmente, pero está claro que ninguna hoy en día puede considerarse como completa. Otra característica que muchos consideran esencial para la vida, pero no nosotros (al menos no en sus orígenes), es la presencia de moléculas portadoras de información; esto está presente en el *chemoton* y en los *hiperciclos*.

## Similitudes y diferencias entre las principales teorías Intento de aproximarse a la formulación de una teoría unificada sobre lo que es la vida

### Autopoiesis

Esta teoría fue postulada por Humberto Maturana y Francisco Varela en 1973. Un sistema autopoietico es una red de procesos de producción, transformación y destrucción de componentes, de manera tal que:

- continua regenera y realiza la red de procesos que la forman (noción de circularidad);
- constituye una unidad concreta en el espacio, siendo los componentes del sistema los que determinan la topología.

Los sistemas autopoieticos son sistemas encapsulados en que una red de procesos produce componentes que a su vez producen la misma red de procesos; se pueden considerar como subconjuntos (*subsets*) de los sistemas ( $M, R$ ) de Rosen.

### Chemoton

Es un modelo de organismo propuesto por Tibor Gánti, constituido por tres ciclos: uno *metabólico*, otro *informativo* y un ciclo *estructural*. El ciclo metabólico regenera el intermediario de este ciclo, pero además otras moléculas participan en el ciclo informativo

y estructural. Como los ciclos regeneran sus componentes, son catalíticos, y como los componentes del ciclo son creados por el propio sistema, son cerrados respecto a la causa eficiente. Sin embargo no hay catalizadores especificados, lo que puede hacer que la estructura colapse.

### Hiperciclos

Los sistemas vivos actuales tienen todos, por una parte, una multitud de catalizadores bastante específicos (enzimas) y, por otra, vastos genomas para especificarlos. Esto no puede haber sido así en el origen de la vida, y los primeros organismos deben haberse enfrentado a lo que se llama *paradoja de Eigen*, porque una multitud de enzimas específicos requiere un vasto genoma, y a su vez la exactitud en la replicación requiere de enzimas específicos. Con el objeto de escapar a esta paradoja, Eigen y Schuster propusieron el modelo del *hiperciclo*, en el que una molécula portadora de información específica la formación de un enzima que cataliza la replicación de otro diferente, molécula transportadora de información. Esto permite el cierre en forma de ciclo (hiperciclo) y, por otra parte, asegura la coexistencia de unidades au-

torreplicativas de otra forma competitivas entre sí, conduciendo a una coselección conjunta de todas ellas.

### Grupos autocatalíticos

Esta teoría fue propuesta por Kauffman y considera un grupo grande de moléculas (RNA o péptidos), de las cuales cada una podría tener cierta capacidad, pero muy pequeña, de catalizar alguna reacción de la red de reacciones que van desde los nutrientes a algún producto. Y la pregunta es cuán grande tiene que ser el grupo para que exista cierta probabilidad que cada reacción pueda ser catalizada por al menos un miembro del grupo. El tamaño resulta muy grande. Así, si la probabilidad media de que una molécula determinada pueda catalizar una cierta reacción es de  $10^{-9}$ , se requeriría que el grupo contenga al menos  $3 \times 10^8$  miembros.

La noción de circularidad, de cierre, está presente en mayor o menor grado en todas las teorías mencionadas, pero no en todas significa lo mismo. (Para referencias sobre estas teorías véase Letelier, Cárdenas y Cornish-Bowden.<sup>1)</sup>)

### ► Conclusión

Sobre esta base podríamos definir un *sistema vivo* como un sistema termodinámicamente abierto y lejos del equilibrio, que intercambia energía y materia con su ambiente, pero estructuralmente cerrado y en cuyo seno ocurre una red de procesos catalizados que determina su topología y regenera a los catalizadores, evitando la regresión al infinito mediante la existencia de multifuncionalidad. No obstante, queda todavía un largo camino a recorrer, pues se deberían reunir todas estas ideas en una teoría coherente de la vida. #

.....  
María Luz Cárdenas<sup>a</sup>,  
Gabriel Piedrafita<sup>b</sup>,  
Francisco Montero<sup>b</sup> y  
Athel Cornish-Bowden<sup>a</sup>

<sup>a</sup> UNITÉ DE BIOÉNERGÉTIQUE ET INGÉNIERIE DES PROTÉINES, IMM, CNRS-AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ

<sup>b</sup> DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR I, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

### ► Bibliografía

- Letelier J.-C., Cárdenas M. L., Cornish-Bowden A.: «From L'Homme Machine to metabolic closure: steps towards understanding life». *J Theor Biol* 2011; 286: 100-13.
- Leduc S.: *La Biologie Synthétique*. Paris, Poinat, 1912.
- Letelier J.-C., Soto-Andrade J., Guñez Abarzúa F., Cornish-Bowden A., Cárdenas M. L.: «Organizational invariance and metabolic closure: analysis in terms of ( $M, R$ ) systems». *J Theor Biol* 2006; 238: 949-61.
- Cornish-Bowden A., Cárdenas M. L.,

Letelier J.-C., Soto-Andrade J.: «Beyond reductionism: metabolic circularity as a guiding vision for a real biology of systems». *Proteomics* 2007; 7: 839-45.

- Piedrafita G., Montero F., Morán F., Cárdenas M. L., Cornish-Bowden A.: «A simple self-maintaining metabolic system: robustness, autocatalysis, bistability». *PLoS Comp Biol* 2010; 6: e1000872.
- Piedrafita G., Cornish-Bowden A., Morán F., Montero F.: «Size matters: influence of stochasticity on the self-maintenance of a simple model of metabolic closure». *J Theor Biol* 2012; 300: 143-51.
- Barge L.M., Doloboff I.J., White L.M., Stucky G.D. et al.: «Characterization of iron-phosphate-silicate chemical garden structures». *Langmuir* 2012; 28: 3714-21.
- Piedrafita G., Ruiz-Mirazo K., Monnard P.-A., Cornish-Bowden A., Montero F.: «Viability conditions for a compartmentalized protometabolic system: a semi-empirical approach». *PLoS ONE* 2012; 7: e39480.