



JOHN SUTHERLAND

Investigador del Laboratorio de Biología Molecular en el Medical Research Council (Reino Unido)

por Paola Marco-Casanova y Juli Peretó

Desde su laboratorio en el Medical Research Council (Reino Unido), el químico John Sutherland (Bristol, 1962) explora los orígenes químicos de la vida, una cuestión que le fascina desde muy joven, según explica.

Su labor investigadora la desarrolla en el grupo de Orígenes Químicos de la Biología Molecular, del que es responsable. Pero reconoce que la investigación no puede evolucionar si no es con la aportación de científicos de diferentes ámbitos. Sobre la multidisciplinariedad y otras cuestiones relacionadas con sus trabajos nos habla en esta entrevista.

«LA GENTE SUBESTIMA LO QUE LA QUÍMICA PUEDE LLEGAR A HACER»

ENTREVISTA JOHN SUTHERLAND

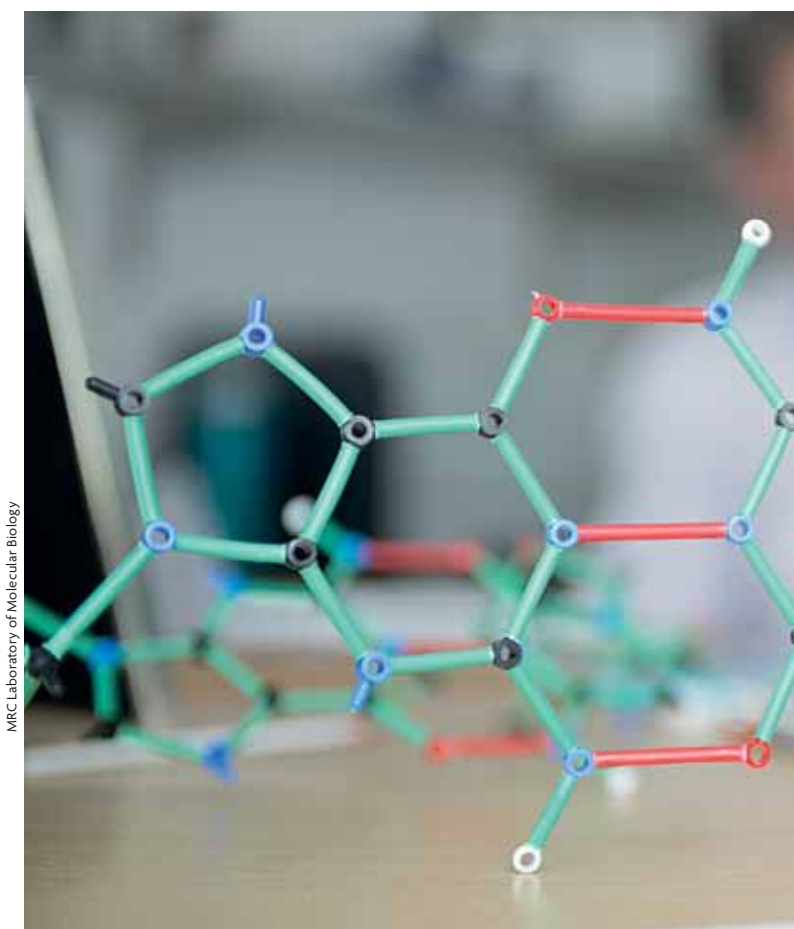
Es un día de primavera luminoso y fresco. Paseamos por las calles del antiguo Cambridge, las mismas que vieron cerebros privilegiados como Newton, Darwin o Crick. Salimos a las afueras, tras recorrer algunos jardines de los *colleges* donde ya ha estallado la competencia cromática entre las flores. Nos acercamos al campus biomédico alrededor del hospital de Addenbrooke, una zona en plena expansión con la ubicación de centros de investigación y empresas biotecnológicas. Allí se levanta imponente el espectacular nuevo edificio del mítico Laboratorio de Biología Molecular del Medical Research Council (MRC-LMB): 27.000 metros cuadrados dedicados a la investigación más avanzada. Visto desde arriba, el edificio tiene forma de cromosoma y en él trabajan más de seiscientas personas. El MRC es reconocido por dar libertad a los investigadores para poder desarrollar proyectos a largo plazo, sin la presión de las aplicaciones inmediatas. Así fue posible que Francis Crick y James Watson descubrieran la doble hélice de ADN o que Venki Ramakrishnan revelase la estructura del robot molecular más fascinante, el ribosoma. Pero tampoco se descuidan las aplicaciones biomédicas: los casi 300 millones de euros que han costado las instalaciones inauguradas en 2013 provenían, en parte, de las ganancias de las patentes asociadas a los anticuerpos monoclonales inventados por César Milstein. Es un modelo de éxito de patrocinio y promoción de la investigación de más alta calidad. Crick, Watson, Ramakrishnan, Milstein, todos obtuvieron el premio Nobel. Un premio Nobel en cada planta, como les gusta decir aquí.

Ahora caminamos por uno de los brazos del cromosoma, a través de los laboratorios de la Sección de Química de Proteínas y Ácidos Nucleicos, y nos adentramos en los dominios del grupo de Orígenes Químicos de la Biología Molecular casi sin darnos cuenta, porque aquí no hay paredes divisorias entre los grupos, los laboratorios son diáfanos y todo es un continuo, como la propia ciencia. Pegadas a las paredes, caricaturas de botes de sopa prebiótica o asteroides precipitándose sobre la Tierra primitiva. El laboratorio exhibe toda la parafernalia en vidrio de la química orgánica: frascos, evaporadores, destiladores y serpentines. Encontramos al jefe del grupo, John Sutherland, en animada conversación con sus colaboradores. Después de los saludos protocolarios nos hace pasar a su despacho de dimensiones más bien modestas, en penumbra, porque la inteligencia del flamante edificio decide que no necesitamos más luz para nuestra conversación. Sutherland es un hombre de ademanes elegantes y sonrisa amable, que inspira

confianza. Habla pausadamente, agitando las manos con suavidad, y no rehúye ningún tema. Sobre el escritorio, varios portarretratos con fotografías de sus dos hijas y la pantalla del ordenador siempre a punto para darnos alguna pista gráfica por encima de las palabras.

En su trabajo sobre el origen de la vida, ¿ve necesario definir qué es la vida?

Es una buena cuestión, porque hay muchas definiciones de la vida. Una vez lo discutí con dos amigos muy listos, Robert Pascal y Addy Pross, y estuvimos en un restaurante escribiendo definiciones en servilletas de papel. Nos pusimos de acuerdo en que, más que una definición, necesitábamos hablar de qué es estar vivo. Gráficamente lo podríamos representar en una escala, con lo que todo el mundo entiende que no está vivo, en el último escalón y lo que todos entendemos que está vivo, en el más alto. En medio es donde tenemos el debate y, sobre todo, saber cómo pasamos de uno al otro: ¿Con una línea de ascenso progresivo? Lo dudo. ¿De golpe? Muy improbable. Quizá a través de saltos discretos que representan innovaciones evolutivas que llevan el sistema de un estado inerte en equilibrio a un estado más complejo, alejado del equilibrio. Identificar estas transiciones discretas, estos escalones, es nuestra tarea.



MRC Laboratory of Molecular Biology

¿En qué escalón pondría su investigación?

Nosotros estudiamos cómo aparecerían los monómeros más simples para construir las células primitivas: aminoácidos (los monómeros de las proteínas), nucleótidos (los monómeros de los ácidos nucleicos), los componentes de los lípidos de las membranas, todo lo que constituye el fundamento químico de la vida.

Es decir, explora los orígenes químicos de la vida. ¿Sabremos alguna vez cómo pasó?

No cómo pasó exactamente pero sí cómo podría haber sucedido en términos químicos muy específicos. Me parece que si la gente siente la incertidumbre de lo clara que será la respuesta es porque subestiman el potencial de lo que la química puede llegar a hacer. La química tiene el potencial de escribir la mayoría de las reglas, por ejemplo cómo los subsistemas de la biología estructural y celular interaccionan y se integran en sistemas más complejos. Los físicos tienen muy buenas preguntas, por ejemplo, el origen del universo. Los biólogos pueden atacar grandes cuestiones, relacionadas con el cáncer o la evolución. Si preguntas a la gente te dirá que

«LA PREGUNTA MÁS GRANDE QUE SE PUEDEN HACER LOS QUÍMICOS ES CÓMO APARECIÓ LA VIDA. NO TENEMOS PRUEBAS ABSOLUTAS SOBRE EL BIG BANG, PERO DISPONDREMOS DE DEMOSTRACIONES EXPERIMENTALES SOBRE EL ORIGEN DE LA VIDA»

los retos de la química son conseguir nuevos materiales, por ejemplo. Pero la pregunta más grande que se pueden hacer los químicos es cómo apareció la vida. No tenemos pruebas absolutas sobre el Big Bang, pero tendremos de demostraciones experimentales del origen de la vida. Eso sería la mayor contribución a las ciencias naturales.

En todo caso no parece posible solucionarlo solo con la química.

Fíjense que he dicho «ciencias naturales». Ahora tenemos estas divisiones en departamentos, institutos, laboratorios. Pero si quieres resolver un gran problema, y eso

es el del origen de la vida, necesitas información sobre la formación del planeta, la historia de las colisiones con asteroides y cometas, necesitas química inorgánica, orgánica y química-física, necesitas biología... Si quieres diseñar un instituto sobre el origen de la vida o establecer una red de científicos dedicados al estudio del origen de la vida, necesariamente tienes que cruzar fronteras. Irónicamente, la evolución de la investigación y de la enseñanza universitaria no nos lleva a la estructura ideal para abordar una cuestión como la del origen de la vida.

Y sin embargo, usted ha encontrado aquí, en el MRC-LMB, un centro de biología molecular, el ambiente y el apoyo necesarios. ¿Cómo lo justifica, eso de investigar el origen de la vida rodeado de científicos trabajando en el ámbito biomédico?

La mitad de mi financiación proviene del MRC. Esta es una institución singular que desde el principio ha confiado en la investigación de calidad sin impacto inmediato. Es decir, el MRC da apoyo a una diversidad de proyectos, algunos de ciencia básica, de resultados a largo plazo, y otros más aplicados. Por ejemplo el caso de Francis Crick. Su investigación sobre la estructura del ADN nunca fue motivada por ninguna consideración monetaria o por si tendría alguna aplicación médica. Él quería saber cómo funciona la vida y el MRC le dejó estudiar un tema de interés. No cabe duda de que el descubrimiento de la doble hélice ha tenido un valor enorme para la salud. Ahora, ¿cómo encaja aquí mi trabajo? Si quieres mejorar la salud humana, necesitas comprender la biología. Si quieres comprender la biología, tienes que entender la historia y la historia incluye el origen. A mí me interesa averiguar cuáles son los orígenes químicos de los componentes biológicos.



QUÍMICA DE SISTEMAS: UN NUEVO ATAJO DE LA QUÍMICA PREBIÓTICA

John Sutherland, pionero de la química de sistemas, nos insiste en que el término lo introdujo Von Kiedrowski cuando reunió en Venecia a expertos para hablar de sistemas, pero también porque la biología de sistemas empezaba a atraer dinero.

¿Qué es la química de sistemas?

La química orgánica empezó con reacciones simples. Yo veo la de sistemas como una química multicomponente de la que emergen propiedades nuevas. Comprendo que eso no impresionará a quien ha dedicado toda su vida a las mezclas. Pero en química prebiótica es un enfoque nuevo.

Esta vía le ha permitido resolver en parte, en 2009, lo que científicos como Miller o Orgel consideraban un problema grave, la síntesis de los nucleótidos.

Sí, pero déjeme matizar el significado de aquel trabajo. Los químicos orgánicos aprenden en la universidad a hacer moléculas. Observan la molécula y la deconstruyen en partes combinables para sintetizarla. Cuando miramos un nucleótido la desconexión más obvia es tener el fosfato, el azúcar y la base y, mentalmente, ensamblamos las tres partes. Orgel fue un cien-

tífico brillante, entrenado como químico inorgánico, y Miller también fue un científico brillante pero nunca se formó como químico orgánico. Dedicaron mucho esfuerzo a los nucleótidos pero no se aproximaron a ellos como lo haría un químico orgánico genuino. Y hay que recordarlos por las cosas maravillosas que hicieron, no por lo que no consiguieron. Un químico orgánico explora la desconexión y si no funciona de una forma buscará otra. Nosotros llegamos al problema como químicos orgánicos clásicos y nos dijimos: bien, de acuerdo,

la forma más obvia de síntesis no funciona, busquemos otras. Y tuvimos suerte. Para ser sincero, fue un gran descubrimiento para la comunidad de los orígenes, pero desde la química orgánica no lo es tanto.

Su trabajo de 2015 sobre la síntesis de una diversidad de precursores indica que la luz ultravioleta es esencial.

Absolutamente.

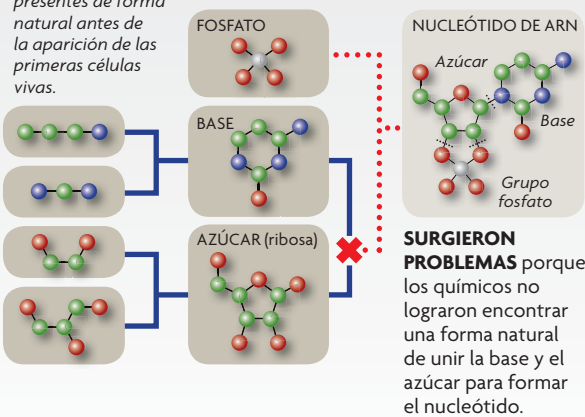
«LA QUÍMICA DE SISTEMAS ES UNA QUÍMICA MULTICOMPONENTE DE LA QUE EMERGEN PROPIEDADES NUEVAS. EN QUÍMICA PREBIÓTICA ES UN ENFOQUE NUEVO»

Por tanto, ¿descartamos las fuentes termales submarinas como lugar del origen de la vida?

La química que hemos descubierto impone restricciones ambientales. Empezamos por lo más simple,

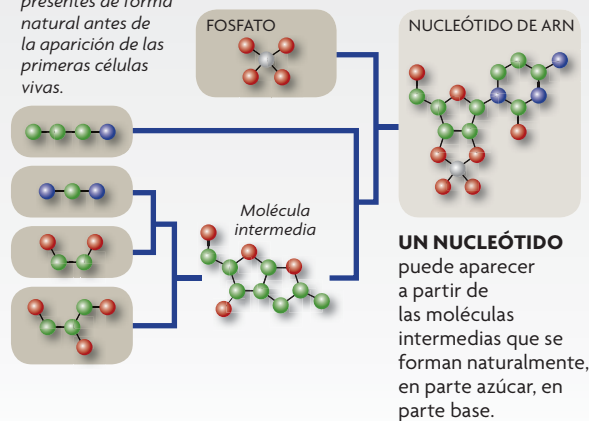
LOS ESFUERZOS ANTERIORES para explicar la formación del ARN se centraron en sus tres componentes: un grupo fosfato, una base y una molécula de azúcar.

Compuestos químicos iniciales presentes de forma natural antes de la aparición de las primeras células vivas.



EL NUEVO MODELO utiliza los mismos compuestos químicos iniciales, pero los combina en un orden distinto, por lo que evita la base y las moléculas de azúcar.

Compuestos químicos iniciales presentes de forma natural antes de la aparición de las primeras células vivas.



Reconstruir la química de la vida primigenia. John Sutherland ha descubierto cómo el ARN, uno de los elementos constitutivos de las células vivas, podría haber surgido a partir de sustancias químicas presentes de forma natural en la superficie terrestre.

compuestos de un carbono, y intentamos convertirlo en más cosas, bajo unas condiciones definidas, y después buscamos en la geoquímica ambientes consistentes con nuestra química. Hicimos mucha química durante más de veinte años antes de llegar a una hipótesis ambiental. Y una de las implicaciones más importantes es el papel indudable de la luz ultravioleta. Hacen falta reacciones de superficie, en aguas poco profundas, para llegar a los monómeros, unas condiciones que no nos dan las fuentes termales submarinas. Ahora, para hacer polímeros a partir de monómeros, las condiciones podrían ser otras...

Precisamente una de las críticas que les hacen es que hay que ir cambiando las condiciones para llegar a los productos.

Inspirados por los pioneros de la química prebiótica, tratamos de que todo pasase en el mismo matraz. Pero no lo conseguimos. La separación aquí no es la misma que cuando hacemos la síntesis de bases a partir del cianuro y la de azúcares a partir del formaldehído por separado, porque son incompatibles. Nuestra química tiene un principio diferente. Los procesos pasan con variaciones ambientales razonables. En términos musicales, son variaciones de un mismo tema.

Recordando la metáfora de Darwin del «pequeño charco caliente» donde aparece la vida, ¿cómo de caliente y cómo de pequeño lo imagina?

La temperatura fluctuaría y podría ser increíblemente pequeño. Nuestro trabajo apunta a una superficie con los restos de un impacto meteorítico no demasiado grande. Pero por ahora tenemos que ser cautelosos con las conclusiones.

Oparin y Haldane veían la síntesis artificial de células como el objetivo definitivo de esta investigación. ¿Cuándo tendremos protocélulas?

Gente como Szostak es entusiasta de las protocélulas. Creo que trabajamos sobre el mismo problema, pero a niveles diferentes... No quiero hacer ningún pronóstico. No tenemos que dar titulares de este tipo... Si piensan cómo se construyeron las catedrales, la gente que ponía los cimientos murió mucho antes de que la majestuosa estructura de la catedral fuera visible. Yo estaría orgulloso de ser de los que pusieron los cimientos de una protocélula.

Paola Marco-Casanova. Investigadora posdoctoral asociada al Queens' College. Protein and Nucleic Acid Chemistry Division, Medical Research Council-Laboratory of Molecular Biology, Cambridge.

Juli Peretó. Profesor titular e investigador en el Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva. Universitat de València.

Este modelo del MRC no se puede decir que sea el más general...

No, por desgracia. El Reino Unido y los Estados Unidos han seguido una deriva desafortunada. Cada vez más la educación se entiende como un combustible de la economía y la ciencia como una forma de producir dinero.

Dice que recibe la mitad de la financiación del MRC, ¿y el resto?

Bien, la otra mitad viene de fundaciones privadas, especialmente la Fundación Simons, de los Estados Unidos. En Europa no tenemos la suerte de acceder a este tipo de apoyo filantrópico que es tan común en Estados Unidos. Tampoco una institución europea como la agencia espacial ESA financia investigación relacionada con el origen de la vida. Eso también nos diferencia de los Estados Unidos y la NASA. Por una pequeña fracción de lo que se destina a la exploración espacial se podría impulsar una red europea de investigación de calidad sobre los orígenes. ¿Por qué no establecer un centro europeo sobre el origen de la vida, por ejemplo aprovechando las instalaciones del Centro de Astrobiología de Madrid? Sería una gran iniciativa porque soy de los que cree en una Europa más unida.

¿Por qué cree que existen estas diferencias entre los Estados Unidos y Europa a la hora de fomentar una investigación tan fundamental como la de los orígenes químicos de la vida?

Miren, en Europa ahora estamos en manos de gente obsesionada por cuadrar la contabilidad. Eso tiene un impacto directo sobre la consideración que solo vale la pena dar apoyo a la investigación que promete resultados a corto plazo y un rendimiento económico inmediato.

En la revista *MÈTODE* somos muy sensibles a esta problemática porque nos preocupa la relación de la ciencia con otros aspectos humanos, como el arte o la literatura.

Estoy muy de acuerdo, la ciencia tiene que tratarse como otros aspectos de la cultura que nos estimulan como humanos. Por supuesto que hay un lado oscuro de la ciencia, como hay un lado oscuro de la literatura o la música: puedes hacer dinero con todas estas actividades, pero no tendría que ser el aspecto más significativo. Es una opinión personal, pero soy de los que piensan que los políticos han puesto demasiado énfasis en el dinero. Mi hermana, mi hermano y yo mismo estudiamos e hicimos un doctorado sin pagar tasas. Ahora la gente tiene que pagar cantidades enormes. La educación tendría que ser gratuita. Está claro que los países tienen que ser competitivos pero no a base de copiar los errores de los otros.

En 2014 os concedieron la Medalla Darwin de la Royal Society. Esta distinción se otorga a científicos destacados en los ámbitos que cultivó Darwin.

Sí, fue muy emocionante. Y divertido: mi mujer le dijo a su padre que me habían dado un premio Darwin y se asustó al saber que este se concede a los que tienen la muerte más estúpida en beneficio de la especie [ríe].

Por suerte, todo fue una divertida confusión. Pero que usted recibiese la medalla Darwin significaba que la Royal Society no está de acuerdo con algunos científicos, como Andrew Moore (director de la revista *Bioessays*), que sostienen que la investigación sobre el origen de la vida es demasiado especulativa como para formar parte de la biología evolutiva.

Es una buena observación. Las opiniones de Moore son realmente polémicas. La cuestión es definir el objetivo de nuestra investigación: demostrar experimentalmente que se puede generar vida a partir de sistemas inanimados. El hecho de reunir unas condiciones específicas que lo permiten es una prueba de que así fue como ocurrió. Quizá no es una prueba absoluta, pero en ninguna área científica podemos llegar a encontrar verdades absolutas: los físicos nos han explicado el origen del universo y no lo pueden ni reproducir, ¡y gracias! [ríe]

¿Cómo le llegó la vocación por la química?

Fue de muy joven, porque mi padre y mi padrino eran químicos y mis hermanos también lo fueron. Estudié química orgánica porque de siempre me había fascinado el origen de la vida y estaba convencido de que la mejor manera de aproximarse a ella era desde la química.

¿Tuvo buenos maestros?

En la Universidad de Oxford recibí la influencia de dos buenos maestros: el bioquímico Gordon Lowe y el físicoquímico Peter Atkins, un reduccionista extraordinario. Después, antes de empezar el doctorado, hice una estancia en Harvard en el laboratorio de Jeremy Knowles, que no solo era un científico brillante, sino que tenía una capacidad fabulosa para explicar la ciencia en términos sencillos. Era imposible no sentirse influido por él. La tesis la hice en Oxford con Jack Baldwin, un peso pesado de la química orgánica europea, también interesado en el origen de la vida. En la década de los ochenta había un grupo de químicos, entre los que sobresale Albert Eschenmoser, interesados en la evolución...

¿Más que los propios bioquímicos?

Sin duda. El interés de los químicos orgánicos por los problemas biológicos era natural si querían explicar las sutilezas biológicas en términos puramente químicos. Claro, también es normal que los bioquímicos se



MRC Laboratory of Molecular Biology



MRC Laboratory of Molecular Biology



MRC Laboratory of Molecular Biology

preocupen más por entender cómo funciona la biología. Pero no olviden que la comprensión profunda incluye la historia.

¿Eschenmoser también le inspiró?

Mucho más que eso. Cuando te dan un premio está muy bien. Pero hay una cosa que aún te recompensa más: cuando te ganas el respecto de alguien que consideras un científico extraordinario. Él escribió sobre mi trabajo en términos elogiosos. Eschenmoser hizo una gran carrera como químico y consiguió la síntesis de la vitamina B₁₂, una molécula muy complicada. Y se dio cuenta de que ciertos atributos de la estructura molecular provenían de una predisposición química. Si observas una molécula compleja, la complejidad no deriva del hecho de que sea difícil de dibujar o memorizar. Estamos hablando de otra cosa. Eschenmoser comprendió que lo que se da en moléculas complejas como la B₁₂ también podría ser cierto para otras, como los precursores de la ARN o moléculas que parecen complicadas pero que pueden generarse a partir de cosas más simples, fáciles de ensamblar. Eschenmoser y sus trabajos fueron mi inspiración definitiva: autoensamblaje es mi definición de simplicidad, a pesar de que a primera vista un objeto parezca complejo. Además de tener un gran talento científico es una persona muy civilizada. Yo continúo leyendo y releendo todos sus trabajos, algunos de más de cien páginas, repletos de notas al pie ricas en información. Y guardo con gran estima las copias dedicadas por él.

¿Qué importancia le da a difundir la ciencia al gran público?

Es capital. Una razón es la obligación que tenemos con la gente de explicar bien qué estamos haciendo en los laboratorios. Pero hay que evitar el argot y, sobre todo, la tentación de querer impresionar a los colegas. A eso yo le llamo el síndrome de Paganini, que componía piezas muy difíciles para violín, no tanto para agradar al público sino para retar al virtuosismo de los otros intérpretes.

Pero en un campo que despierta tanto interés y expectativas como el del origen de la vida o la vida fuera de la Tierra, ¿no existen más riesgos con las exageraciones?

Es cierto que por mucho que te esfuerces en explicar los límites y el significado de tu trabajo, no puedes controlar el entusiasmo del editor que redacta un titular que lo exagera.

Un tema muy querido por los periodistas es el de la panspermia, la llegada de vida desde otros planetas. ¿Qué crédito le da a esta propuesta?

Ninguno en absoluto. No veo ninguna razón para invocar la panspermia porque no hemos agotado todas las explicaciones posibles del origen terrestre. Cuando alguien me dice que no podemos excluirla, yo respondo que aún es demasiado pronto para considerarla. Los científicos tenemos que construir, con el máximo de información disponible, la explicación más simple posible compatible con los hechos. Si aplicamos la navaja de Ockham al problema del origen de la vida, no tenemos ninguna razón para considerar la panspermia, todavía.

¿Es consciente de que los creacionistas usan sus trabajos a favor de la necesidad de un diseñador inteligente en el origen de la vida?

Sí, lo soy. Pero incluso si llegásemos a demostrar en el laboratorio de qué forma la vida podría haber emergido de la química, creo que eso no tendría absolutamente nada que ver con Dios. No tengo ninguna pretensión de ir a decirle a la gente en qué tiene que creer. Yo tengo la obligación de explicar lo que hago. Y cada uno es libre de sacar conclusiones.

Ahora bien, el hecho de que no comprendamos algo no implica que necesitemos invocar una causa desconocida. Contrariamente a los que practican un pensamiento religioso, los científicos somos felices porque no lo comprendemos todo y estamos de acuerdo en el desacuerdo.

¿Le parece bien responder a las preguntas del cuestionario Proust? Se trata de un cuestionario con preguntas y respuestas breves que planteamos a menudo a los entrevistados de MÈTODE.

Ah, no, por favor. No me hagan elegir sobre cosas que no quiero... ¿cuál es su música preferida? Depende del estado de ánimo, ahora podría escuchar con gusto a Bach, pero soy un enamorado de la *chanson* francesa. No, por favor no me hagan elegir.

Tampoco nos dirá cuál es su molécula preferida?

Una no, ¡muchas! La suma de todas, porque el conjunto es más que las partes. ¿También les gustaría saber cuál es mi hija preferida? ¡Las dos! A parte de ser científico, mi ocupación preferida es la de padre. ☺

Paola Marco-Casanova. Investigadora posdoctoral asociada al Queens' College. Protein and Nucleic Acid Chemistry Division, Medical Research Council-Laboratory of Molecular Biology, Cambridge.

Juli Peretó. Profesor titular e investigador en el Instituto Cavanilles de Biodiversidad y Biología Evolutiva. Universitat de València.