

eISSN: 1989-3612

DOI: <https://doi.org/10.14201/art2024.32057>

LA NATURALEZA DE LAS FUNCIONES PROPIAS EN LOS PRODUCTOS DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA

The nature of proper functions in the products of synthetic biology

Ariel GOLDRAIJ

Departamento de Química Biológica Ranwell Caputo, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. CIQUIBIC-CONICET, Argentina

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1303-1944>

Recibido: 12/04/2024

Revisado: 07/08/2024

Aceptado: 19/08/2024

RESUMEN: Este trabajo analiza la naturaleza de las funciones de los bioartefactos que construye la biología sintética a partir de la noción de función propia de Ruth Millikan. La biología sintética es una disciplina emergente que tiene como objetivo principal el diseño racional de nuevas funciones biológicas. La noción de función propia se enfoca en un bioartefacto paradigmático de la biología sintética: *Mycobacterium mycoides* JCVI-syn1.0, una réplica de un microorganismo natural construido mediante síntesis química. El análisis de las funciones propias es comparado en dos estrategias metodológicas empleadas por la biología sintética para diseñar nuevas funciones: la evolución dirigida y el diseño *de novo*. Debido a su origen doble, las diferentes partes que componen los bioartefactos de la biología sintética tienen en simultáneo funciones propias directas y derivadas. Aún con los sofisticados conocimientos técnicos para el diseño racional de nuevas funciones en los sistemas vivos, los bioartefactos construidos por la biología sintética guardan una impronta de la historia

natural y de sus funciones propias directas. No parece posible aún la construcción de organismos con funciones basadas solamente en el diseño racional y por fuera de los márgenes de la evolución biológica.

Palabras clave: bioartefactos, biología sintética, función propia, diseño racional de organismos, intenciones.

ABSTRACT: This work analyzes the nature of the functions of bioartifacts engineered by synthetic biology following Ruth Millikan's notion of proper function. Synthetic biology is an emergent discipline whose main aim is the rational design of novel biological functions. The notion of proper function is focused on a paradigmatic bioartifact of synthetic biology: *Mycobacterium mycoides* JCVI-syn1.0, a replica of a natural microorganism enabled by chemical synthesis. Two synthetic biology methodological strategies for the design of novel functions are contrasted to discuss the nature of proper functions: directed evolution and *de novo* design. Due to their double origin, the different parts composing bioartifacts of synthetic biology have both direct and derived proper functions. Even with the use of sophisticated technical tools for the rational design of new functions in living systems, bioartifacts engineered from synthetic biology keep a register of natural history and its direct proper functions. The construction of organisms with functions based only on a rational design and beyond the limits imposed by biological evolution does not seem to be possible yet.

Keywords: bioartifacts, synthetic biology, proper function, rational design of organisms, intentions

1. INTRODUCCIÓN

Este trabajo analiza la asignación de funciones en los objetos biotecnológicos que construye la biología sintética, disciplina emergente que tiene como objetivo fundamental el diseño de organismos con nuevas funciones biológicas. La noción de función propia de Ruth Millikan (1984; 1989) se aplica a un producto paradigmático de la biología sintética: *Mycobacterium mycoides* JCVI-syn1.0 (en adelante designado Mm1.0), una réplica de un microorganismo existente en la naturaleza construido mediante síntesis química (Gibson et al., 2010). Se analiza también el alcance de dos estrategias empleadas por la biología sintética para modificar o crear nuevas funciones biotecnológicas: la evolución dirigida (Dougherty y Arnold, 2009) y el diseño *de novo* (Huang et al., 2016).

Un campo de intersección entre la biología y la tecnología lo constituyen los objetos biotecnológicos o bioartefactos, organismos modificados

por la agencia humana con el propósito de obtener un beneficio de sus funciones biológicas¹. Lee (2005) clasifica los bioartefactos en tres grandes categorías: a) organismos domesticados desde tiempos ancestrales mediante procedimientos de conocimiento empírico; b) producciones biotecnológicas tradicionales, originadas en la manipulación de microorganismos y en los cruzamientos de plantas y animales guiados por conocimientos de genética clásica; c) objetos biotecnológicos modernos cuya producción se fundamenta en el conocimiento de las funciones biológicas en el nivel molecular y en la genómica de organismos. En esta última categoría están incluidos, entre otros, los organismos transgénicos y las más recientes producciones de la biología sintética. En los bioartefactos las funciones biológicas modificadas intencionalmente coexisten con las funciones naturales del organismo. Ambos tipos de funciones pueden estar superpuestas, como en el caso de la vaca Holstein, en la cual la función natural de la lactancia se ha intervenido mediante cruzamientos para maximizar la producción de leche (Cuevas Badallo, 2016). Pero también, las funciones modificadas pueden no ser parte de las funciones naturales de un organismo; por ejemplo, en la soja genéticamente modificada se ha introducido mediante transgénesis un gen bacteriano cuya capacidad para degradar el herbicida glifosato no está presente en el genoma original de la planta (Green, 2016). Aún en estos casos, los productos de expresión de los genes foráneos actúan de manera integrada y dependen de las funciones naturales del organismo modificado.

La biología sintética es una disciplina reciente que combina varias áreas del conocimiento, principalmente la ingeniería, la informática, la biología molecular y la genómica. El rasgo distintivo de la biología sintética es la aplicación de conceptos fundamentales de la ingeniería, tales como abstracción, modularización y estandarización, para diseñar y construir sistemas biológicos (Endy, 2005). Orientada desde su emergencia como una disciplina tecnológica para la producción de recursos útiles, la biología sintética concibe un sistema biológico como un conjunto de módulos de ADN (*biobricks*) que expresan diferentes funciones. Estos módulos se consideran como elementos intercambiables de acuerdo a los recursos que se pretendan producir, de manera análoga a la sustitución de las

1. Objetos biotecnológicos y bioartefactos serán considerados sinónimos y se utilizan de manera indistinta en el texto. Más allá de que los primeros suelen asociarse con las modernas producciones biotecnológicas y los segundos con plantas y animales ancestrales sometidos a diferentes procesos de domesticación, en ambos tipos de entidades la intención humana es aprovechar las funciones biológicas con un fin útil. Véase Parente (2014) para una clasificación detallada de los diferentes grados de intervención del agente humano sobre las entidades vivientes.

piezas que conforman un artefacto. Una de las estrategias de la biología sintética es la modificación de funciones biológicas ya existentes en la naturaleza. Asimismo, la biología sintética propone la construcción de sistemas biológicos con funciones novedosas, generadas mediante el diseño intencional y no relacionadas con las funciones surgidas de la evolución natural. Entre las realizaciones más notables de la biología sintética se destacan el ya mencionado organismo Mm1.0; una variante de éste denominada *Mycobacterium mycoides* JCVI-syn3.0 (en adelante designado Mm3.0), consistente en un genoma mínimo concebido como chasis o plataforma para la expresión de nuevas funciones biotecnológicas (Hutchison et al., 2016) y el diseño de microorganismos para la producción de artemisinina, un fármaco utilizado en el tratamiento contra la malaria (Ro et al., 2006). No obstante, el hasta aquí limitado número de producciones, existe una gran expectativa en torno a la capacidad de la biología sintética para el impulso de la bioeconomía, una modalidad de producción de bienes y servicios basada en la explotación de los recursos biológicos.

El origen y la naturaleza de las funciones en organismos ha sido objeto de intensa discusión filosófica, especialmente desde el último tercio del siglo pasado. En términos generales, el concepto de selección natural y la concepción de un sistema biológico como un conjunto organizado de capacidades funcionales han sido los dos ejes principales a través de los cuales diferentes teorías explicaron la naturaleza de las funciones biológicas. Wright (1973) ha postulado que la función de un rasgo biológico está determinada por dos fenómenos: a) el proceso de selección natural de los efectos que dicho rasgo ha producido en el pasado y b) la capacidad funcional del rasgo en el presente. En cambio, Cummins (1975) desestima de manera expresa el rol de la selección natural en el establecimiento de una función. El análisis funcional de este autor se enfoca en la capacidad particular de cada uno de los componentes de un sistema biológico para servir de manera coordinada a un sistema funcional mayor. Millikan (1984) sostiene que la historia evolutiva de un rasgo es el determinante de su función, independientemente de cuál sea su capacidad actual. Introduce la noción de función propia en referencia a la capacidad por la cual un rasgo ha sido seleccionado históricamente (Millikan, 1989).

La adscripción de funciones en organismos modificados por la agencia humana ha sido motivo de indagación filosófica más o menos reciente desde distintos enfoques (Lewens, 2004; Sperber, 2007; Longy, 2009; Cuevas Badallo, 2016). Buena parte de estos trabajos se focalizan en los bioartefactos tradicionales, propios de los comienzos de los procesos de domesticación de plantas y animales, o de aquellos generados mediante el mejoramiento genético clásico. Más infrecuente ha sido el tratamiento

de la adscripción funcional en los bioartefactos cuyas funciones técnicas implican modificaciones en el nivel molecular (Cuevas Badallo y Vermaas, 2010). Y aún más escasos son los trabajos que han abordado el problema específico de las funciones en los objetos biotecnológicos que procura construir la biología sintética. Holm (2013) caracteriza estos objetos como productos del diseño inteligente y los designa “organismos Paley”. En su Teología Natural, William Paley (1802) reflexiona en torno al significado del hallazgo de un reloj en una playa desierta. Según Paley, un fenómeno de este tipo conduciría inequívocamente a pensar en la existencia de un Creador como diseñador inteligente del Universo antes que en un proceso evolutivo. Holm evoca esta escena y sostiene que los nuevos organismos construidos por la inteligencia humana mediante biología sintética también carecerían de una historia evolutiva natural. En consecuencia, no correspondería atribuirles funciones propias de acuerdo a como las define Millikan (1989). Por su parte Schyfter (2015; 2021), propone un enfoque de las funciones biológicas desde el marco de los estudios sociales de la ciencia y la tecnología. Emplea la biología sintética como estudio de caso para afirmar que las funciones, antes que las propiedades de los organismos en sí, son atributos otorgados de manera colectiva por las comunidades epistémicas de cada área específica. Achatz (2019) sostiene una posición pragmática y pluralista para la adscripción de funciones en los objetos de la biología sintética, atendiendo al origen natural y artefactual de sus capacidades y a las particularidades de algunas prácticas de la nueva disciplina; por ejemplo, el hallazgo de nuevas funcionalidades mediante la combinación de módulos por el método de prueba y error, o inclusive, los intentos artísticos a partir del montaje de piezas biológicas. Más allá de la diversidad de enfoques que reflejan estos trabajos, resulta evidente la importancia asignada a la noción de función en los discursos que refieren a los bioartefactos específicos de la biología sintética. En todo caso, la yuxtaposición de funciones naturales y artefactuales en una misma entidad, sumado a la posibilidad de diseñar funciones *de novo* con independencia de los patrones biológicos establecidos por la evolución natural, justifican una discusión específica sobre la naturaleza y la adscripción de funciones en los objetos de la biología sintética.

La estructura de este trabajo se organiza por secciones. En la siguiente sección se reconstruyen en forma general los conceptos más relevantes de las principales teorías sobre la naturaleza de las funciones. En tanto bioartefactos, la naturaleza de las funciones en los productos de la biología sintética admite un enfoque epistémico dual, tanto desde la biología como la tecnología. Las nociones iniciales de función en el dominio biológico oficiaron como cimiento para el desarrollo posterior de teorías

sobre las funciones en los artefactos de la cultura material (Vermaas y Houkes, 2006; Kroes y Meijers, 2006; Preston, 2013). Si bien emplearemos conceptos de ambos campos, este trabajo se concentra en las teorías sobre funciones provenientes de la biología, con sus correspondientes proyecciones al campo de la tecnología. En la tercera sección se discute la noción de función propia en los objetos de la biología sintética. Esta noción se aplica en la cuarta sección a Mm1.0, objeto paradigmático de la biología sintética. La quinta sección discute la adscripción de funciones propias a bioartefactos construidos bajo dos estrategias metodológicas diferentes que emplea la biología sintética: la evolución dirigida y el diseño racional o diseño *de novo*. Estas estrategias serán útiles para fundamentar las conclusiones en la sección final del trabajo: atendiendo a su doble origen, los bioartefactos de la biología sintética son depositarios en simultáneo de funciones propias directas y derivadas. Aún con los más sofisticados conocimientos y medios técnicos para el diseño racional de nuevas funciones en los sistemas vivientes, los objetos construidos por la biología sintética guardan una impronta importante de la historia natural. No existe todavía la posibilidad de construir funciones biológicas *ex nihilo*, enteramente por fuera de los márgenes de la evolución biológica.

2. LOS FUNDAMENTOS TEÓRICOS DE LA NOCIÓN DE FUNCIÓN

Un aporte seminal al concepto de función en el debate filosófico contemporáneo surge del trabajo de Larry Wright (1973), quien propone una teoría general de las funciones en organismos naturales. Wright sostiene que la asignación de una función a un ítem biológico debe fundarse en una causa que explique tanto la presencia del ítem como su capacidad para producir un efecto determinado. Este fundamento debe también diferenciar de manera taxativa la función genuina o “verdadera” de otras capacidades transitorias o accidentales en las que un ítem pudiera estar implicado. De acuerdo a Wright, dos criterios deben ser satisfechos para asignar una función Z a un ítem X:

- a) X está presente porque hace Z
- b) Z es una consecuencia de la presencia de X (Wright, 1973: 161).

El criterio a) alude a la causa específica que explica la presencia de X. Por una parte, refiere de manera explícita a la capacidad actual de X de hacer Z; por otra parte, refiere al pasado de X, más exactamente a su historia de selección. La causa específica de la presencia de X se explica

entonces por la selección natural de X como resultado de su capacidad para hacer Z: “si un órgano ha sido naturalmente seleccionado de manera diferencial en virtud de alguna cosa que hace, podemos decir que la razón de que ese órgano está ahí es que hace esa cosa” (Wright, 1973: 161). La historia de selección es, según Wright, la causa que explica la presencia del órgano. El criterio b) permite distinguir el efecto seleccionado (la función Z) de otros efectos en que X pudiera estar implicado. La causa de que X esté presente es *un* tipo específico de causa o etiología: el proceso de selección natural de los efectos de su función Z. Otras capacidades eventuales de X, producidas por causas diferentes de la causa específica, quedan excluidas como función Z. En un ejemplo clásico, la función del corazón en un organismo es bombear sangre porque por ese efecto el corazón ha sido seleccionado a lo largo de su trayectoria evolutiva. En cambio, el corazón no ha sido seleccionado por emitir un sonido rítmico, una capacidad secundaria que es solo consecuencia de su función “verdadera”. Del mismo modo, la función de la clorofila en las plantas es la fotosíntesis, capacidad por la que ha sido seleccionada y que explica su presencia en las hojas. El almacenamiento de magnesio también es una capacidad de la molécula de clorofila. Pero no es la causa que explica su presencia en las hojas².

Robert Cummins (1975) objeta los fundamentos basados en la selección natural como factor determinante de una función³. Propone en cambio, una estrategia analítica en la cual la función de un ítem se atribuye

2. Los mismos criterios que se aplican para establecer las funciones naturales se extienden también al establecimiento de las funciones en los artefactos. La diferencia es que el artefacto está presente debido a que, gracias a su capacidad, ha sido objeto de un proceso de selección llevado a cabo por un agente conciente (Wright, 1973).

3. Cummins formula una serie de cuestionamientos básicos a la teoría de Wright. Por un lado, frente a la afirmación “X está presente porque hace Z”, señala que la presencia de un ítem no se relaciona necesariamente con su capacidad. Argumenta que una misma organela subcelular, la vacuola, está presente tanto en microorganismos de agua dulce como de agua salada, pero con capacidades diferentes en cada caso. Concluye entonces que no es pertinente justificar la presencia de un rasgo a partir de su performance (Cummins, 1975). Un segundo cuestionamiento señala que no es el proceso de selección natural, sino más bien el programa genético de desarrollo y el ambiente, los determinantes de la presencia de un cierto rasgo en un organismo. La selección natural actúa *posteriormente*, una vez que el rasgo y su función ya se han manifestado, favoreciendo o desfavoreciendo su propagación. Cummins apunta que Wright realiza una interpretación errónea del mecanismo de selección natural. Sostiene que la selección natural actúa en forma gradual y lenta escogiendo los elementos básicos de un rasgo biológico en formación, proceso que es completamente ajeno a la estructura y la función final del rasgo. Solo *a posteriori* de que una estructura y su función estén finalmente establecidas, la selección natural escogerá las variantes más eficaces entre diferentes performances de una misma función (Cummins, 2002).

de acuerdo a su capacidad en el presente. Esta capacidad se manifiesta dentro de un sistema general, al cual el ítem se halla integrado como un componente más (Cummins, 1975). Así, la función del corazón deviene de su capacidad de bombear sangre dentro del sistema circulatorio, el cual incluye también otros componentes, como la sangre y los vasos sanguíneos, cada uno con su propia función. De igual forma, en una línea de montaje las funciones se asignan según la capacidad de cada componente del sistema. Bajo la lógica de Cummins, la función de la línea como un todo es consecuencia de la función de cada uno de los componentes que la integran.

Cada ítem en la línea es responsable de una cierta tarea y función del ítem es completar esa tarea. Si la línea tiene la capacidad de producir es en virtud de que sus ítems componentes tienen las capacidades para completar su trabajo (Cummins, 1975 p. 760).

Una visión alternativa a las de Wright y Cummins es postulada por Ruth Millikan, quien considera a la historia de un ítem como *único* determinante de su función. Denomina *función propia* a la capacidad por la cual un ítem ha sido seleccionado y reproducido en el pasado, independientemente de cuál sea su capacidad actual (Millikan, 1984; 1989). La noción de función propia no es una mera definición conceptual sino más bien el núcleo de una teoría general de las funciones. Aunque su referencia fundante es el ámbito biológico, Millikan encuentra una serie de analogías en ítems tan disímiles como organismos, objetos artefactuales, estructuras del lenguaje y representaciones mentales, entre otros, que conducen a postular la existencia de funciones propias en cada uno de ellos:

...no habría ninguna razón para suponer a priori que la expresión “tiene una función” corresponde a una única clase [de ítems]. De hecho, sostengo que “tiene una función” se corresponde, en una variedad sorprendente de casos, con tener una función *propia*. Más aún, las propiedades o analogías que nos llevan a hablar de diversas clases de ítems como portadores de “funciones”, son propiedades o analogías que dan cuenta que estos ítems coinciden en el hecho de tener funciones *propias* (Millikan, 1989, pp 291).

La función propia de un ítem se refiere a la función que éste *tiene*, aquello que se supone que *debe* llevar a cabo, bien diferente del concepto de la *capacidad de funcionar como* en un determinado contexto (Millikan, 1989). Aunque emerge de una matriz naturalista, la definición de función propia conlleva entonces un carácter normativo. Esto habilita el concepto de funcionamiento inapropiado o mal funcionamiento cuando el ítem

es defectuoso o no manifiesta la capacidad que si tuvo en organismos antecesores. En suma, salirse de la mirada sobre la capacidad presente y remitirse a la capacidad en el pasado le permite a Millikan distinguir las funciones principales de las accesorias y explicar los casos en que un ítem, aún teniendo asignada una función propia arraigada en su historia, no funciona o no funciona apropiadamente en el presente.

3. LA NOCIÓN DE FUNCIÓN PROPIA EN LOS OBJETOS DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA

Para ilustrar la noción de función propia, Millikan (1989) recurre a un ejemplo singular: describe un supuesto ítem biológico cuyas partes componentes carecerían de funciones propias. Se trata del “doble accidental”: un ítem X generado mediante un reordenamiento molecular azaroso que resulta ser idéntico a otro ítem existente. Según la teoría millikiana, la historia evolutiva a través del proceso de selección es el fenómeno que determina las funciones de los componentes de X. Sin embargo, tal como se ha generado, el ítem X carece de historia y por lo tanto no tiene funciones propias de ninguna clase: “Tal doble no tiene funciones propias porque carece de historia. No es una reproducción de ninguna cosa ni ha sido producido por algo que tenga funciones propias” (Millikan, 1989, pp 292). Si el ítem X fuera idéntico a un ser humano real, aun cuando fuera exactamente igual y con las mismas capacidades que las del original, sus partes componentes carecerían de historia evolutiva. Tampoco tendría historia el mecanismo productor del ítem X, ya que se trata de un “accidente cósmico” ocurrido de manera puramente casual. Si las partes componentes de X no tienen historia, en consecuencia, tampoco tienen funciones propias.

Naturalmente, el ejemplo de la generación del ítem X es un caso ficticio. Sugestivamente, algunos años antes de la emergencia de la biología sintética, Millikan afirma que:

Sin ninguna duda, no ha existido nunca un ítem con la complejidad del doble ficcional, algo construido en forma tan sofisticada que pudiera garantizar su propia supervivencia y reproducción y que no tuviera también una historia para conferirle a cada una de sus partes funciones propias (Millikan, 1989, pp 293).

Ahora bien, una de las novedades más impactantes de la biología sintética ha sido la generación de una réplica de un organismo previamente existente. La bacteria Mm1.0 es un bioartefacto cuyo genoma de 1,1

millones de pares de nucleótidos ha sido reproducido a partir de la información digital del genoma natural de *Mycobacterium mycooides*. Su construcción se llevó a cabo de manera modular, en línea con los métodos ingenieriles de la biología sintética⁴. Mm1.0 fue capaz de mantenerse y reproducirse de manera autónoma y sus rasgos genotípicos y fenotípicos resultaron ser esencialmente indistinguibles de los de su “doble” natural *Mycoplasma mycooides* (Gibson et al., 2010).

En la naturaleza encontramos ejemplos comunes de organismos sencillos que resultan ser réplicas exactas de otros previamente existentes. Por ejemplo, la reproducción por gemación de una levadura genera un nuevo individuo que es una réplica o clon del individuo original. Cada uno de los genes responsables de los mecanismos que generan y mantienen las estructuras de la nueva célula están asentados sobre una historia evolutiva. Los efectos producidos por cada uno de estos genes fueron seleccionados y reproducidos de manera sucesiva a través de generaciones, contribuyendo así a la supervivencia y proliferación de la levadura. Por ello, estos efectos o capacidades producidos por estos genes son sus funciones propias directas (Millikan, 1984)⁵.

La visión ingenieril de la biología sintética concibe los sistemas biológicos como objetos de diseño, no solo con el objetivo de modificar las funciones existentes sino también de crear funciones *de novo*, sin antecedentes en la evolución biológica natural. Sin embargo, no se conoce aún en el mundo biológico la posibilidad de una creación “desde cero” o

4. Mm1.0 está conformado por el genoma sintético de *Mycobacterium mycooides* contenido en una membrana de *Mycobacterium capricolum*, una especie muy cercana a *Mycobacterium mycooides*. La construcción de Mm1.0 se llevó a cabo mediante la síntesis de pequeños segmentos de nucleótidos de ADN que luego fueron ensamblados en segmentos de tamaño mayor, conservando la secuencia del genoma original de *Mycobacterium mycooides*. La secuencia completa de ADN se organizó en un cromosoma sintético circular que luego fue transplantado en una célula de *Mycobacterium capricolum* desprovista de su genoma natural. Los componentes moleculares de la membrana de Mm1.0, inicialmente provistos por *Mycobacterium capricolum*, son reemplazados completamente al cabo de unas pocas horas por los componentes propios de *Mycobacterium mycooides*, debido al natural recambio metabólico dirigido por el genoma sintético.

5. Una función propia F de un ítem A es directa cuando A se origina por reproducción o copia de ítems anteriores similares a A en los cuales la capacidad F contribuyó a la supervivencia y a la propia generación de A. El ítem A y los ítems anteriores a A conforman los que Millikan llama una “familia establecida reproductivamente” (Millikan, 1984; 1989). Un ejemplo recurrente en la literatura es la función propia directa del corazón. El corazón forma una familia establecida reproductivamente con órganos similares antecesores, sucesivamente copiados, en los cuales la función de bombear sangre contribuyó a la supervivencia y a la generación de los corazones actuales.

por fuera del basamento evolutivo natural. Existen elementos estructurales básicos, por ejemplo, nucleótidos, aminoácidos o ciertos dominios de proteínas que tienen un pasado evolutivo y conforman un basamento biológico universal necesario para cualquier forma de vida conocida. ¿Cuál es, entonces, el grado de originalidad que puede ser alcanzado en las creaciones de la biología sintética? ¿Cómo es la relación entre el diseño original de una pieza biológica o de un organismo, por un lado, y el soporte biológico que conforma la evolución biológica natural durante miles de millones de años? En los términos de la teoría de las funciones de Millikan, es posible formular un interrogante similar: ¿cómo se establecen las funciones propias en los bioartefactos de la biología sintética?

4. LA ADSCRIPCIÓN FUNCIONAL EN LAS PRODUCCIONES DE LA BIOLOGÍA SINTÉTICA

Hasta aquí, se han contrastado dos formas de generación de organismos: la primera es meramente especulativa y da lugar a un organismo originado de manera casual, cuyas partes componentes carecen de historia y de funciones propias. La otra forma, generada en el laboratorio, resulta ser una *copia* exacta de un organismo de ocurrencia natural. En efecto, de acuerdo a Millikan (1984, pp 19-20) existen tres requisitos para considerar una entidad copia de otra precedente. Todos ellos son satisfechos en la generación de Mm1.0 a partir de la información genética de *Mycobacterium mycoides*: 1) ambos organismos tienen genotipos y fenotipos idénticos entre sí; 2) las leyes *in situ* que gobiernan la producción de la copia son derivadas de leyes naturales. Por ejemplo, las reacciones de síntesis química que unen los nucleótidos y los segmentos de ADN de Mm1.0 ocurren con arreglo a las leyes de la física y la química; y 3) las leyes *in situ* que gobiernan la producción de Mm1.0 implican que cualquier variación eventual en el genoma original quedará registrada en la copia. Por ejemplo, si ocurriera accidentalmente el cambio de un nucleótido en la transcripción de la información digital del genoma de *Mycobacterium mycoides*, este cambio se transmitirá al genoma de Mm1.0. De acuerdo con esto, las propiedades de cada uno de los genes que componen Mm1.0 son definidas por los organismos antecesores similares con los cuales Mm1.0 conforma una misma familia reproductiva. Además, el mecanismo mediante el cual cada uno de los genes de Mm1.0 lleva a cabo su función es un mecanismo que ha operado históricamente. En función de esto concluimos que, aun cuando el mecanismo reproductivo que los ha generado no ha sido el natural, cada uno de los elementos que

componen el genoma de Mm1.0 conservan sus funciones propias directas. Cada una de estas funciones ha sido escogida por selección natural a través de su historia evolutiva, trayecto durante el cual los genes se han copiado de manera directa una y otra vez, contribuyendo así a la proliferación de la especie *Mycobacterium mycooides* de la cual el individuo Mm1.0 también forma parte.

Ahora bien, en tanto bioartefacto, Mm1.0 tiene un origen doble. Por una parte, su genoma es copia del genoma de un organismo natural con su correspondiente historia evolutiva. Por otra parte, Mm1.0 es también un ítem artefactual producto de las intenciones humanas. Pero en el marco teórico millikaniano, el mecanismo general por el cual en nuestro cerebro se generan intenciones también es un mecanismo biológico con su propia historia de selección natural. Precisamente, las intenciones o propósitos formulados en la mente se han seleccionado por su capacidad de ser cumplidos. La función propia directa de una intención es entonces la posibilidad de su misma concreción. Gracias a este efecto, la propiedad del cerebro humano de formular intenciones ha sido seleccionada históricamente. Las funciones propias directas de las intenciones se materializan a través de acciones y productos que procuran satisfacer esas intenciones. Tales productos también tienen funciones propias, que en este caso resultan ser derivadas de los mecanismos que los generan, esto es, las intenciones humanas. En la construcción de Mm1.0 la intención de los autores fue “crear una nueva célula controlada por un genoma sintético” (Gibson et al., 2010, pp 52), con idénticas funciones a las de una célula natural. El genoma sintético es el producto de la intención de construir una copia del genoma natural. En consecuencia, cada una de las partes componentes del genoma sintético, además de tener una función propia directa es también portadora de una función propia derivada⁶. En este punto es interesante señalar una suerte de paradoja. Supongamos que un especialista de la biología de *Mycobacterium mycooides* desconoce el proceso de construcción de Mm1.0. Al observar el fenotipo y analizar en detalle el genotipo de Mm1.0 no dudaría en afirmar que se trata de *Mycobacterium mycooides*. Si el especialista también conoce la teoría de

6. Una función propia F de un ítem A es derivada cuando A es el producto de otro ítem cuya función propia es general y cuya manifestación específica ocurre mediante la producción de A. En la esfera biológica, un ejemplo típico de función propia derivada es la producción de color en la piel del camaleón. El set completo de genes que expresan los colores de la piel tiene como función propia directa la mimesis del camaleón. En cada ambiente particular, la expresión relativa de estos genes tiene la función propia derivada de producir el color específico de la piel que se corresponde con ese ambiente.

las funciones de Millikan, afirmará naturalmente que cada una de las partes del genoma de Mm1.0 es portadora de funciones propias directas. Lo que ocurre es que Mm1.0 es una réplica de *Mycobacterium mycoides* y por lo tanto, como afirman sus propios autores ambos ítems resultan ser indistinguibles entre sí (Gibson et al., 2010). Más allá de una marca específica introducida en el genoma por los propios autores para testimoniar su origen artificial (lo que evidencia la precisión con que se ha hecho la réplica), no hay ningún rastro de la acción humana en Mm1.0 y por lo tanto tampoco hay un registro evidente de funciones propias derivadas. Lo que ocurre en este caso particular es que las funciones propias derivadas de las partes que componen el genoma sintético consisten en la reproducción de las partes que poseen funciones propias directas en el genoma natural de *Mycobacterium mycoides*. Con lo cual concluimos que en Mm1.0 las funciones propias directas y derivadas de cada una de las partes del genoma son coincidentes.

La naturaleza bioartefactual de Mm1.0 habilita otra modalidad de análisis, relacionada con la unidad que se considera depositaria de las atribuciones funcionales. En general, la noción de función en organismos se ha discutido en relación a sus componentes estructurales, -órganos, tejidos, células- o bien, si se considera el nivel molecular, a los componentes del genoma. Tal es el tipo de análisis que se ha discutido hasta aquí respecto a Mm1.0. En cambio, en los artefactos la unidad de análisis es el ente considerado como un todo, atendiendo al hecho de que son objetos contruidos con un determinado propósito de funcionamiento (Preston, 2013). Por su naturaleza híbrida, el bioartefacto Mm1.0 también puede ser considerado de manera integral, como unidad de análisis para la asignación funcional.

En forma análoga a los procesos de selección natural en organismos, Millikan sostiene que los artefactos adquieren funciones propias directas luego de una serie de ciclos repetidos de selección y copia, en virtud de la utilidad de sus capacidades funcionales. “Los artefactos que han estado cumpliendo ciertas funciones conocidas por aquellos que los fabrican y que por este motivo son reproducidos (por ejemplo, los destornilladores domésticos), tienen estas funciones como funciones propias directas” (Millikan 1984, pp 28). Las plantas transgénicas resistentes a herbicidas y a insectos son ejemplos de bioartefactos modernos que han adquirido funciones propias directas a través de varios ciclos de diseño y uso sostenido en las últimas tres décadas (Green, 2016). Pero el caso de Mm1.0 es diferente: su diseño y construcción constituyen una genuina innovación puesto que se trata de la primera construcción de una célula semisintética a partir de la información del genoma de una célula natural. Más allá

de la historia de cada uno de sus genes componentes, Mm1.0 es un bioartefacto nuevo en el mundo que materializa la intención de sus autores de construir una célula copiada a partir de otra natural. En consecuencia, en tanto artefacto, la función de Mm1.0 es una función propia derivada de las intenciones humanas. En resumen, las funciones propias de Mm1.0 provienen de dos fuentes diferentes: por un lado, sus diferentes genes y elementos genómicos tienen funciones propias directas y también funciones propias derivadas. Por otro lado, el bioartefacto en sí mismo, considerado como una entidad original, tiene una función propia derivada asignada por la intención de sus diseñadores.

En este punto, resulta interesante detenerse en la crítica de Holm a Millikan en relación a la atribución reservada a los diseñadores para asignar funciones a los artefactos prototípicos u originales. Holm (2013) argumenta que, al depender exclusivamente de las intenciones, la asignación de funciones propias podría resultar arbitraria, con riesgo de que no se verifique una mínima relación lógica entre la estructura material y la capacidad pretendida. En una referencia específica a la asignación de funciones en los objetos de la biología sintética, Holm señala que la posición intencionalista no sería capaz de discriminar entre el diseño original de un bioartefacto -cuya genuina función intendida fuese convertir dióxido de carbono en metano- de un simple pedazo de cartón -pretendido como un novedoso catalizador de la conversión de dióxido de carbono a metano- que simplemente no funciona de acuerdo con lo previsto por sus diseñadores (Holm, 2013).

Sin embargo, ¿hasta qué punto la intención para asignar una función a un artefacto nuevo puede ser totalmente arbitraria o estar regida por un posible capricho? ¿Cuál es la naturaleza de las intenciones involucradas en el acto de diseñar y conferir una función a un artefacto? Si quien asigna las funciones es el diseñador o autor, las nociones de autoría con fuerte sustento en las intenciones pueden ayudar a responder estos interrogantes. Por ejemplo, Hilpinen (1992) y Thomasson (2003), entre otros autores, analizan la clase de intenciones necesarias para que un agente pueda ser considerado autor de un artefacto y pueda asignarle sus correspondientes funciones. No se trata de intenciones en un sentido general, vago o abstracto. La autoría depende de que un *tipo particular* de intenciones hayan sido formuladas para la producción de un artefacto. El autor, para ser identificado como tal, debe cimentar sus intenciones en un conocimiento previo de la clase de artefacto que pretende diseñar y producir. Y más aún, sus intenciones deben materializarse de manera más o menos eficaz. No se podría hablar de autoría estricta si el resultado final del artefacto producido no reflejara en alguna medida la intención original del

presunto autor. En otras palabras, el resultado final debe guardar concordancia lógica con la intención original. Y ésta, debe a su vez ser consistente con algún conocimiento previo, basado en la lógica de los objetos que, aunque no sean iguales, -porque estamos hablando de un artefacto novel-, sí obran como antecedente de la clase de artefacto que se quiere diseñar.

Aunque el concepto hilpiano de autoría se refiere originalmente a las obras de arte, es factible extenderlo a los bioartefactos modernos. En éstos, el diseñador suele ser también el productor o bien está en estrecho contacto con éste. No hay una separación temporal o espacial sustancial entre el diseño del producto y su realización en el laboratorio, de tal forma que el diseñador puede evaluar y dar cuenta del producto obtenido. En biología sintética en particular, diseñar entidades con la complejidad de una célula semisintética o funciones biológicas originales requiere un conocimiento con un muy alto nivel de sofisticación. La estructura y las funciones del producto final deben necesariamente corresponderse con un grado lógico de aproximación a la intención previa. Reconocer en las intenciones del diseñador la determinación de las funciones de un artefacto, asume en forma explícita la existencia de una voluntad de diseño racional y un uso lógico del mejor conocimiento disponible para concretar el objetivo propuesto.

5. EL ALCANCE DE LA INNOVACIÓN EN BIOLOGÍA SINTÉTICA

Es evidente que el horizonte de producción tecnológica que se propone la biología sintética va mucho más allá de la réplica de organismos naturales, como en el caso de Mm1.0. Antes que un enfoque basado en la manipulación de los genomas existentes, más propio de la ingeniería genética tradicional, la biología sintética se orienta a construir bioartefactos cuyos componentes, o al menos parte de ellos, estén diseñados integralmente por la acción humana. Se procura entonces la construcción de genomas con funciones enteramente novedosas, no limitadas al registro de la evolución biológica natural (Chiarabelli et al., 2009). Más allá de esta voluntad para el diseño de nuevas funciones, resulta apropiado apuntar que en tecnología las innovaciones tienen un carácter más bien relativo. Existen por supuesto artefactos novedosos, con nuevas funciones o nuevas formas de implementar una función existente, pero es poco probable que una innovación ocurra “desde cero” en términos puros o absolutos. En el dominio de los artefactos las innovaciones toman como referencia modelos previos sobre los cuales se montan los cambios y mejoras.

Como afirma Preston, "El diseño y la invención no son actos de creación *ex nihilo* que resultan en novedades radicales, sino más bien mejoras graduales o extensiones de la cultura material existente que resultan en una novedad relativa (Preston 2013, pp 171). Un ejemplo de este fenómeno en la esfera de los bioartefectos son las plantas transgénicas comerciales de soja y maíz, en las cuales la introducción de un único gen de origen bacteriano confiere resistencia a herbicidas (Green, 2016). Más allá de que esta modificación tiene implicancias cruciales en el metabolismo de la síntesis de aminoácidos aromáticos, el cambio en sí mismo resulta ser puntual en el contexto del genoma del organismo. Y aún los genes modificados o foráneos introducidos en estas plantas conservan casi todas sus regiones o dominios naturales inalterados. En resumen, las nuevas funciones que procuran implementar las técnicas biotecnológicas modernas son generadas sobre un soporte genético previo modelado por la evolución natural, el cual resulta ser cuantitativamente mucho más relevante que las innovaciones introducidas⁷.

En este escenario, un interrogante valioso es el siguiente: ¿es posible el diseño de organismos cuyas funciones propias sean mayoritariamente derivadas de las intenciones humanas? Dicho de otra forma, ¿cuán cercana es la pretensión de la biología sintética de construir organismos "desde cero", enteramente producidos por el diseño inteligente? De manera lógica, el foco de esta aspiración está puesto sobre organismos sencillos como las bacterias. No obstante, la gran complejidad funcional inherente a cualquier organismo vivo, los genomas bacterianos son mucho más pequeños que los de cualquier organismo pluricelular y cuentan con un número limitado de genes. Esto hace que las bacterias sean los organismos más apropiados para ensayar nuevas funciones o funciones ya existentes implementadas de manera más eficaz. Un ejemplo de esto es la evolución dirigida, una técnica iniciada hace varias décadas que ha cobrado recientemente un nuevo impulso con la biología sintética (Dougherty y Arnold, 2009). La evolución dirigida opera bajo el mismo principio de la evolución natural, pero en el espacio del laboratorio y de una forma mucho más rápida. El paso inicial de la evolución dirigida consiste en la generación de variantes de una función específica mediante mutagénesis inducida en la región génica que se desea modificar. En una

7. Es cierto que en varias especies domesticadas el soporte genético ha sido modificado a través de cruzamientos intencionales desde épocas milenarias. Pero estas prácticas buscaron generar individuos con las combinaciones génicas más favorables, sin alteraciones en el nivel molecular y sobre un fondo de capacidades biológicas previamente establecidas de forma natural.

segunda etapa se ensayan y seleccionan aquellas variantes que resultan más eficaces en la capacidad analizada. Sobre estas especies seleccionadas se implementan nuevos ciclos sucesivos de generación de variantes, ensayo y selección. Así, de manera iterativa, se busca lograr la mayor aproximación posible al objetivo trazado inicialmente (Wang et al., 2021).

En la evolución dirigida, el material genético de partida para producir nuevas funciones biológicas son las variantes existentes de genes y proteínas que han sido seleccionadas por su eficacia sobre otras variantes. Se trata esencialmente de una estrategia rápida de modificación de funciones montada sobre el trabajo realizado por la evolución natural durante miles de millones de años. La evolución dirigida pretende replicar los mecanismos de la evolución natural en un período de tiempo mucho más corto. De acuerdo al marco teórico de Millikan, la introducción de funciones propias derivadas ocurre sobre un soporte de funciones propias directas. Por lo tanto, en los productos de la evolución dirigida no se verifica la pretensión de la biología sintética de diseñar y construir organismos enteramente *de novo*. Si bien aquí las nuevas funciones son derivadas de las intenciones humanas, éstas toman como punto de partida las funciones propias directas naturales.

Otra estrategia que propone la biología sintética, alternativa a la evolución dirigida, busca diseñar nuevas funciones biológicas mediante una modalidad más próxima al diseño “desde cero”. En lugar de modificar las secuencias que la naturaleza ha seleccionado para una determinada función, el diseño *de novo* busca generar nuevos genes y proteínas en el espacio no explorado por la evolución biológica. El fundamento central de esta metodología se basa en el hecho de que las proteínas escogidas por la selección natural para llevar a cabo las funciones biológicas existentes constituyen solo una fracción infinitesimal del total de proteínas potencialmente funcionales (Huang et al., 2016). Mediante análisis computacional y aplicando los principios físicos y químicos que regulan el plegamiento espacial de proteínas, el *diseño de novo* examina combinaciones de aminoácidos originales que no forman parte de ninguna de las familias de proteínas previamente existentes. Los genes codificantes de estas potenciales proteínas tendrían, entonces, secuencias diseñadas por la agencia humana enteramente nuevas y sin historia evolutiva precedente. En consecuencia, las funciones biológicas que el diseño *de novo* pueda eventualmente generar serán funciones propias derivadas “puras”, originadas en el diseño racional antes que en la evolución natural. Por ejemplo, proteínas capaces de degradar materiales sintéticos específicos o con efectos terapéuticos para la protección contra la aparición de nuevas enfermedades (Huang et al., 2016).

6. CONSIDERACIONES FINALES

Este trabajo analiza el problema de la asignación funcional en los bioartefectos que propone construir la biología sintética. El marco de la discusión es la teoría de las funciones de Ruth Millikan. La biología sintética propone el diseño de organismos con funciones biológicas novedosas y con un grado de sofisticación técnica superior a las producciones biotecnológicas conocidas actualmente. Sus propósitos más ambiciosos se concentran en la construcción de organismos sintéticos “desde cero”, es decir, con funciones enteramente derivadas del diseño racional (Powell, 2018). A partir de este escenario este trabajo se formula dos interrogantes fundamentales: a) ¿Qué funciones correspondería asignar a esta clase de bioartefectos pretendidamente diferentes a los producidos hasta el momento por la biotecnología?; b) ¿Es posible la materialización de un bioartefacto cuyas funciones sean enteramente derivadas del diseño racional?

Uno de los logros más resonantes de la biología sintética ha sido la construcción de Mm1.0, organismo semisintético que resultó ser una réplica exacta del organismo natural *Mycobacterium mycoides*. En el marco teórico millikiano, el organismo Mm1.0 considerado como una unidad es un bioartefacto novedoso cuya función está determinada por las intenciones humanas. Por otra parte, al tratarse de una copia de un organismo natural, cada una de las partes componentes de Mm1.0 tiene funciones propias derivadas que son coincidentes con sus funciones propias directas, éstas últimas originadas en la trayectoria evolutiva de sus organismos antecesores. En efecto, aun cuando el organismo ha sido construido a partir de las intenciones humanas, sus partes componentes no han surgido sino como una construcción en referencia a algo ya establecido por la evolución biológica natural. Aunque Mm1.0 haya sido producido como una copia artificial del genoma de sus antecesores, la información que da cuenta de su historia natural queda preservada y cumple con los requisitos que demanda Millikan para considerar a un ente como una copia genuina de sus antecesores (Millikan, 1984).

Una variante de Mm1.0 contiene únicamente los genes esenciales para el sostén básico del organismo en condiciones de laboratorio (52% del genoma original de Mm1.0). Al momento de su construcción este genoma era el más pequeño de todos los organismos conocidos (Hutchison III et al., 2016). Este nuevo bioartefacto, denominado Mm3.0, está concebido como una plataforma apropiada para albergar diferentes funciones biotecnológicas. En este trabajo hemos analizado dos estrategias diferentes de las que se vale la biología sintética para el diseño novedoso de tales funciones. El método de evolución dirigida se fundamenta en la

generación y selección de versiones más eficaces de funciones biológicas existentes en la naturaleza. Los genes y proteínas con las nuevas capacidades funcionales seleccionadas mediante esta estrategia emergen sobre un sustrato biológico que cuenta con su propia historia evolutiva. Coexisten entonces en estos genes funciones propias directas y funciones propias derivadas. En cambio, la estrategia de diseño *de novo* trabaja en la construcción de nuevas funciones sobre genes o proteínas cuyas secuencias derivan exclusivamente del diseño racional. En consecuencia, estas partes biológicas carecen de historia evolutiva. En principio, podríamos concluir en respuesta al interrogante central de este trabajo, que las funciones de estos elementos son funciones propias derivadas “puras” ya que no cuentan con una trayectoria evolutiva previa.

Sin embargo, ¿hasta qué punto es posible concebir una función como “enteramente nueva”? ¿Se puede pensar el diseño y la construcción de una función biológica dejando de lado el legado de la evolución natural? El diseño *de novo* propone que la comprensión del fundamento físico-químico del plegamiento espacial de las proteínas debería posibilitar el diseño de secuencias proteicas con nuevas funciones, no relacionadas con las existentes en la naturaleza. Pero esos fundamentos físico-químicos también conforman el cimiento sobre el que ha avanzado la evolución biológica natural. Es la forma en que el fenómeno de la vida ha sido posible en el planeta y no se conocen aún otros fundamentos biológicos, químicos y físicos diferentes que sean capaces de organizar la materia para la generación de vida. Aun cuando se diseñen nuevas combinaciones de aminoácidos para construir proteínas diferentes a las conocidas, los fundamentos físicos y químicos de esa búsqueda son los mismos que dieron origen a las proteínas naturales existentes. Aunque no haya una función propia identificable o evidente en los productos materiales del diseño *de novo*, si hay una historia natural en los fundamentos implícitos en la construcción de esos productos. Por ello, reducir la asignación funcional únicamente a la intencionalidad humana y el diseño racional, implicaría una simplificación de la complejidad de los bioartefactos de la biología sintética y de sus vínculos con la evolución natural.

Lewens (2013) propone un *continuum* histórico con diferentes grados de intervención humana sobre los organismos vivientes. La biología sintética, y el diseño *de novo* en particular, ocuparían un extremo del *continuum*, representando el alcance máximo de diseño racional sobre los organismos. En el otro extremo se ubicarían los organismos modificados de manera accidental por la acción humana involuntaria o “ciega” ocurrida en tiempos ancestrales. Los eslabones intermedios de esta secuencia histórica incluirían producciones biotecnológicas de complejidad creciente,

paralela al grado de conocimiento científico alcanzado. Algo análogo puede ser propuesto respecto de las funciones propias postuladas por Millikan. En un extremo del *continuum* se ubicarían las funciones propias directas puras correspondientes a los organismos naturales inalterados. Las intenciones humanas introducirían de manera gradual funciones propias derivadas que coexistirían con las funciones propias directas. El máximo nivel de diseño racional y de funciones propias derivadas se correspondería con el diseño *de novo*. Aquí la huella de las funciones propias directas sería mínima, aunque, como se ha discutido, no podría ser excluidas totalmente. Las intervenciones y el diseño de organismos en el campo de la biología sintética ocurren en última instancia con arreglo a fenómenos físicos, químicos y biológicos surgidos de la evolución natural.

En conclusión, los bioartefactos construidos por la biología sintética exhiben en forma simultánea funciones propias directas y funciones propias derivadas. Considerados como un todo, los organismos noveles exhiben funciones propias derivadas que se corresponden con la intención de los diseñadores. Sin embargo, cada una de sus partes componentes, es portadora de un trayecto evolutivo que le confiere funciones propias directas. El diseño *de novo* es una estrategia de la biología sintética potencialmente capaz de diseñar genes y proteínas con funciones propias derivadas, sin rastros evidentes de funciones propias directas en su estructura material. Sin embargo, la historia de la evolución biológica natural no puede ser completamente pasada por alto en el diseño racional. Las nuevas combinaciones de los elementos básicos que conforman las macromoléculas biológicas son regidas por fenómenos biológicos, físicos y químicos que son producto de la historia evolutiva natural. Las intenciones humanas no trabajan desde una racionalidad abstracta. Toman como referencia para el diseño racional los cimientos fundantes de las funciones propias directas surgidas de la evolución biológica natural.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Achatz, Johannes (2019). A pragmatist account of functions in synthetic biology. *Grazer philosophische studien*, 96, 171-186.
- Chiarabelli Cristiano, Stano, Pasquale y Luisi, Pier Luigi (2009). Chemical approaches to synthetic biology. *Current Opinion in Biotechnology*, 20, 492-497.
- Cuevas Badallo, Ana (2016). Los bioartefactos: viejas realidades que plantean nuevos problemas en la adscripción funcional. En Jorge Enrique Linares y Elena Arriaga (coords.), *Aproximaciones interdisciplinarias a la bioartefactualidad*. México: UNAM, pp. 23-54.

- Cuevas Badallo, Ana y Vermaas, Pieter (2010). A functional abc for biotechnology and the dissemination of its progeny. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 42, 261–269.
- Cummins, Robert (1975). Functional Analysis. *The Journal of Philosophy*, 72(20), 741–765. Doi: 10.2307/2024640.
- Cummins, Robert (2002). Neo-Teleology. En André Ariew, Robert Cummins y Mark Perlman (eds.). *Functions: New essays in the philosophy of psychology and biology*. Oxford: OUP, pp 157-172.
- Dougherty, Michael y Arnold, Frances (2009). Directed evolution: new parts and optimized function. *Current Opinion in Biotechnology*, 20, 486–491.
- Endy, Drew (2005). Foundations for engineering biology. *Nature*, 438, 449-453.
- Gibson, Daniel G., Glass, John, Lartigue, Carole, Noskov, Vladimir, Chuang, Ray, Algire, Mikkel, Benders, Gwynedd, Venter, John Craig (2010). Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science*, 329, 52-56.
- Green, Jerry (2016). The rise and future of glyphosate and glyphosate-resistant crops. *Pest Management Science*, 2018, 1035-1039.
- Hilpinen, Risto (1992). On artifacts and works of art. *Theoria*, 93, 58-82.
- Holm, Sune (2013). Organism and artifact: Proper functions in Paley organisms. *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 44, 706–713.
- Huang, Po-Ssu, Boyken, Scott, Baker, David (2016). The coming of age of *de novo* protein design. *Nature*, 537, 321-327.
- Hutchison III, Clyde A., Chuang, Ray-Yuan, Noskov, Vladimir N., Assad-Garcia, Nancyra, Venter, John Craig (2016). Design and synthesis of a minimal bacterial genome. *Science*, 351(6280), aad6253-1-aad6253-11.
- Kroes, Peter y Meijers, Anthonie (2006). The dual nature of technical artefacts. *Studies in History and Philosophy of Science*, 37, 1-4.
- Lee, Keekok (2005). *Philosophy and revolutions in genetics: Deep science and deep technology*. Basingstoke: Palgrave MacMillan.
- Lewens, Tim (2004). *Organisms and Artifacts. Design in Nature and Elsewhere*. A Bradford Book. London: The MIT Press.
- Lewens, Tim (2013). From bricolage to BioBricks™: Synthetic biology and rational design. *Studies in History and Philosophy of Science. Part C: Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 44(4B), 641-648.
- Longy, Françoise (2009). How biological, cultural and intended functions combine. En Ulrich Krohs y Peter Kroes (eds.), *Functions in biological and artificial worlds*. London: MIT Press, pp. 51-67.

- Millikan, Ruth G. (1984). *Language, thought, and other biological categories*. Cambridge: MIT Press, reprinted (2001).
- Millikan, Ruth G. (1989). In Defense of Proper Functions. *Philosophy of Science*, 56(2), 288–302.
- Paley, William (1802). *Natural Theology: Or Evidences of the Existence and Attributes of the Deity Collected From the Appearances of Nature*. London: reprinted Farnborough, G. (1970).
- Parente, Diego (2014). El estatuto de los bioartefactos. Intencionalismo, reproductivismo y naturaleza. *Revista de Filosofía*, 39(1), 163-185.
- Powell, Kendall (2018). Biology from the scratch. *Nature*, 563, 172-175.
- Preston, Beth (2013). *A philosophy of material culture. Action, function, and mind*. New York: Routledge.
- Ro, Dae-Kyun, Paradise, Eric M., Ouellet, Mario, Fisher, Karl J., Newman, Karyn L., Keasling, Jay D. (2006). Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature*, 440, 940-943.
- Schyfter, Pablo (2015). Function by Agreement. *Social Epistemology*, 29(2), 185–206.
- Schyfter, Pablo (2021). Knowing Use: An Analysis of Epistemic Functionality in Synthetic Biology. *Social Epistemology*, 35(5), 475-489.
- Sperber, Dan (2007). Seedless grapes: nature and culture. En Eric Margolis y Stephen Laurence (eds.). *Creations of the mind. Theories of artifacts and their representation*. New York: Oxford University Press, pp. 124-137.
- Thomasson, Amie L. (2003). Realism and Human Kinds. *Philosophy and Phenomenological Research*, 67, 580-609.
- Vermaas, Pieter y Houkes, Wybo (2006). Technical functions: a drawbridge between the intentional and structural natures of technical artefacts. *Studies in History and Philosophy of Science*, 37, 5-18.
- Wang, Yajie, Xue, Pu, Cao, Mingfen, Yu, Tianhao, Lane, Stephan, Zaho Huimin (2021). Directed Evolution: Methodologies and Applications. *Chemical Reviews*, 121, 12384-12444.
- Wright, Larry (1973). Functions. *The Philosophical Review*, 82(2), 139-168.